Arz. 1.29

Lane Medical Library

Ueber

die pharmakologischen Wirkungen

und

die therapeutische Anwendung

des

Coniinum hydrobromatum.

(Aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie in Bern).

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doctorgrades

der

Hohen Medicinischen Facultät in Bern

vorgelegt von

J. Henri Steinhäuslin

pract. Arzt in Les Brenets.

Bern.

Stämpfli'sche Buchdruckerei.

1887

Ueber

die pharmakologischen Wirkungen

und

die therapeutische Anwendung

des

Coniinum hydrobromatum.

(Aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie in Bern).

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doctorgrades

der

Hohen Medicinischen Facultät in Bern

vorgelegt von

J. Henri Steinhäuslin

pract. Arzt in Les Brenets.

Bern.
Stämpfli'sche Buchdruckerei.
1887.

Auf Antrag des Herrn Prof. Demme von der Facultät zum Drucke genehmigt.

Bern, den 26. März 1887.

H. Kronecker, z. Z. Decan.

Seinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. R. DEMME

dankbar gewidmet,

vom Verfasser.

Da nun die sorgfältige Prüfung der Wirkung des Coniinum hydrobromatum bei diesen beiden Fällen, namentlich bezüglich des frühen Eintritts der Respirationsstörungen, ferner mit Rücksicht auf die Schnelligkeit des Auftretens der gewünschten Arzneiwirkung, zum Theil eine Reihe von den bisherigen Beobachtungen abweichender Momente ergab, so habe ich es versucht, unter der Leitung meines verehrten Lehrers, Herrn Prof. Dr. *Demme,* gleichzeitig Vorstand des pharmakologischen Institutes unserer Universität, die hier erwähnten Punkte an der Hand von Thierexperimenten eingehender zu studiren und ihre Bedeutung für das therapeutische Vorgehen des Arztes in's Klare zu setzen.

Ich beabsichtige, im Folgenden zunächst einen kurzen Ueberblick über die physiologische Wirkungsweise des Coniins und seiner Präparate zu geben, hieran die zu unserer Kenntniss gelangten klinischen Beobachtungen zu reihen und schliesslich, mit Rücksicht auf die oben erwähnten, dem Berner Kinderspitale angehörenden Fälle, unsere erläuternden Thierexperimente folgen zu lassen.

Der wesentlichste Bestandtheil des Fleckschierlings, Conium maculatum, einer namentlich in Mittel-Europa vorkommenden Umbellifere, ist ein flüchtiges Alkaloid, das Coniin.[1])

Das Coniin wurde zuerst durch *Geiger* im Jahre 1830 dargestellt. Es ist am reichlichsten in den unreifen Samen zweijähriger Pflanzen enthalten, seine chemische Formel ist $C_8 H_{15} N$. Das Coniin stellt eine farblose, ölige Flüssigkeit dar, von 0,84 spec. Gew., welche bei 170° siedet. Es zersetzt sich sehr leicht an der Luft, wird braun und dickflüssig, unter Freiwerden von

[1]) *Flückiger,* Pharmaceutische Chemie, I. Thl., pag. 437 u. ff. *Husemann,* Die Pflanzenstoffe, 2. Auflage, Berlin 1882. *Eulenburg,* Realencyclopädie der gesammten Heilkunde, 2. Auflage, Band IV, Artikel Coniin, pag. 456 u. ff. *(Schulz).*

Ammoniak. Durch oxydirende Mittel wird das Coniin in Buttersäure übergeführt. *Hugo Schiff* hat versucht, das Coniin aus der Buttersäure beziehungsweise dem Butaldehyd darzustellen, und dabei das Paraconiin erhalten.[1]) Eiweisslösungen werden durch Coniin coagulirt. In seinen chemischen Reactionen hat das Coniin grosse Aenlichkeit mit dem Nicotin. Wir erinnern hier gleichzeitig an die ebenfalls der jüngsten Zeit angehörenden Beobachtungen über das Piperidin, ein Homologon des Coniins.[2])

Das Coniin ist ein sehr unbeständiges Präparat und selten frei von Ammoniak und Wasser. Neben dem Coniin kommt im Fleckschierling noch Methylconiin, $C_8 H_{14} CH_3 N$, und Conydrin, $C_8 H_{17} NO$, vor.

Trotz seiner früheren vielfachen Verwerthung, besonders in England, ist das Coniin, seiner Unbeständigkeit und schwierigen Dosirung wegen, gegenwärtig therapeutisch nur noch wenig in Gebrauch. Es ist dasselbe allmälig durch die Coniinsalze, die sich durch grössere Beständigkeit und leichtere Löslichkeit auszeichnen, verdrängt worden. Durch Neutralisation des Coniins mit Chlorwasserstoffsäure wird das Coniinum hydrochloratum, durch Neutralisation mit Bromwasserstoffsäure das Coniinum hydrobromatum erhalten. Das uns hier interessirende Coniinum hydrobromatum stellt ein weisses, aus schönen rhombischen Prismen bestehendes Salz dar. Dasselbe ist nicht flüchtig, löst sich leicht in Wasser und enthält 60,7 Procent Coniin, hat somit alle pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften

---

[1]) Vergl. *Binz*, Vorlesungen über Pharmakologie, Berlin 1884, pag. 121.

[2]) *Fliess*, Archiv für Physiologie 1882, pag. III; ferner: Das Piperidin als Anæstheticum und die Beziehungen desselben zu seinem Homologon Coniin. Archiv für Anatomie und Physiologie 1883, pag. 190. (Unter der Leitung von Prof. *Kronecker*.)

des Coniins. Von *Böhm*[1]) wurde auf den verhältnissmässig bedeutenden Bromgehalt des Coniinhydrobromates aufmerksam gemacht und dabei die Möglichkeit einer Bromwirkung neben der Coniinwirkung betont.

Die sehr giftige Wirkung des Schierlings war schon im Alterthum bekannt. In Griechenland wurde der Schierlingssaft zur Vollstreckung von Todesurtheilen gebraucht. So wurde uns die Wirkungsweise des Schierlings in der Beschreibung des Todes des Sokrates überliefert.[2])

Diese Beschreibung *Plato's* stimmt im Ganzen mit den aus der neueren Zeit stammenden Schilderungen von Vergiftungen mit Schierling überein. Bei einigen derselben erschien zudem das Sensorium benommen, bei anderen dagegen blieb dasselbe wie bei Sokrates bis zum Ende frei. *Benett* erwähnt in der Gazette des Hôpitaux vom 7. November 1846 einen hierhergehörenden Fall: Ein Mann, der aus Versehen Schierling genossen hatte, konnte noch einige Hundert Schritte gehen, aber wankend, wie ein Trunkener. Er sank zu Boden, die Beine wurden gelähmt, etwas später die Arme. Nach drei Stunden hörte die Respiration auf, allein der Puls schlug noch. Bald darauf erlosch das Leben vollständig. Der Kranke war bis zuletzt im völligen Besitz seiner Geisteskräfte geblieben.[3]) *Orfila* erwähnt 5 Vergiftungsfälle mit Schierlingskraut, bei dreien derselben traten Lähmungssymptome, bei einem vierten Falle Delirien und Ohnmachtzufälle und bei dem fünften rasende Delirien auf.

Bei den meisten dieser Fälle waren Lähmungssymptome vorhanden. Dieselben stellten sich im Beginne

---

[1]) Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakolog. 1882, vol. 15, pag. 432 u. ff.

[2]) *Plato's* Phædon, Cap. 62.

[3]) *Orfila*, Lehrbuch der Toxikologie, 2. Theil, pag. 442.

meist deutlich als periphere Muskellähmung dar. Erst auf der Höhe der Giftwirkung erschienen ebenfalls die Centren von der Lähmung ergriffen. Nach den Versuchen von *Marcet, Geiger, Christison* und Anderen ergiebt sich, dass der Schierling für alle lebenden Wesen eines der heftigsten Gifte ist. *Christison*[1]), welcher mit dem nach der Angabe von *Geiger* dargestellten Coniin experimentirte, beschrieb schon im Jahre 1836 die rasch fortschreitende Lähmung der Muskeln als wesentlichste Wirkung dieses Giftes. Er betrachtete als Ursache des Coniintodes die schliessliche Lähmung der Athmungsmuskeln, besonders des Zwerchfelles. Aehnliche Angaben finden sich bei *Pöhlmann.*[2])

Von Interesse sind ferner die Versuche von *Schroff* an seinen Schülern.[3]) Das Coniin wurde in Dosen von 0,003—0,085 gr. genommen. Es ergaben sich folgende Erscheinungen: Der Geschmack der Lösung war scharf, brennend und kratzend, der Speichelfluss vermehrt, die Zunge wie gelähmt und gefühllos. Hierauf stellte sich das Gefühl von Wärme im Kopf und Gesicht, sowie Eingenommensein und Gefühl von Druck, auch bei kleinsten Gaben, ein. Bei höheren Dosen trat eine Steigerung dieser Symptome ein: Schwindel, Unvermögen, einen Gegenstand zu fixiren, undeutliches Sehen mit Pupillenerweiterung, Gehör und Tastgefühl abgeschwächt, Schlaftrunkenheit. Die oberen Extremitäten waren schwer beweglich, später ebenfalls die unteren. Der Gang wurde schwankend und unsicher; bei Anstrengungen stellten sich Krämpfe in der Waden- und Daumenmusculatur ein. Später erfolgte Aufstossen, Uebelkeit, Erbrechen. Die Haut war blass und feucht, besonders an den Händen. Die Pulsfrequenz nahm gewöhnlich

---

[1]) *Christison* R., Transactions of the R. S. of Edinb., vol. 13, 1836.

[2]) Inaug.-Dissertat., Erlangen 1838.

[3]) Realencyclopädie der gesammten Heilkunde, II. Aufl., Bd. IV, pag. 459, Artikel Coniin von *Schulz.*

bei grösseren Dosen im Anfang zu, um später constant zu fallen. Die Respiration erschien verlangsamt, gähnend. Bei kleinen Dosen war der Schlaf gut und fest.

Kölliker[1]) prüfte die physiologische Wirkungsweise des Coniins in methodischerer Weise und gelangte zu folgenden Schlüssen:

Das Coniin lähmt vor Allem die peripheren Endigungen der motorischen Nerven. Die Nervenstämme sind widerstandsfähiger als die Nervenendigungen. Gehirn, Rückenmark und sensible Nerven werden erst später und in geringerem Grade ergriffen, das Bewusstsein ist wenig verändert.

In Folge der eintretenden Lähmung der Athemmuskeln stellt sich Asphyxie ein.

Die Herzfunction wird durch das Coniin wenig alterirt.

Die Muskelsubstanz selbst büsst ihre Contractibilität und Erregbarkeit nicht ein. Die Muskeln werden leistungsunfähig durch Lähmung ihrer motorischen Nerven.

Hermann[2]) nimmt neben der Lähmung der peripherischen Endigungen der motorischen Nerven *(Kölliker)* noch eine centrale Lähmung an. „Dieser soll bei grossen Dosen ein Stadium klonischer Krämpfe vorausgehen."

Hermann und schon früher *Guttmann*[3]) fanden, dass diese Krämpfe nicht durch künstliche Athmung beseitigt werden konnten, und fassen sie daher nicht als Erstickungskrämpfe auf.

In Bezug auf die Thätigkeit des Herzens bestätigt *Hermann* die von *Kölliker* gemachten Angaben und fügt denselben als ergänzend bei, dass *Böhm* beim Frosche eine Lähmung der Vagusendigungen eintreten sah und

---

[1]) *Kölliker* Virchow's Archiv, 1856, Bd. X, Heft 3, p. 255 ff.
[2]) *Hermann* Lehrbuch der Toxikologie 1874, pag. 326 u. ff.
[3]) *Guttmann* P., Berliner Klinische Wochenschrift 1866.

Guttmann eine Lähmung der Gefässe und Sinken der Temperatur constatirte.

Coniin soll nach *Hermann* und *Zalewski* unverändert ausgeschieden werden.

In Uebereinstimmung mit *Kölliker* beobachtete *Falck*[1]) zunächst als wesentlichste Wirkung des Coniins eine rasch auftretende Lähmung der motorischen Nerven, der ebenfalls eine Lähmung der sensiblen Nerven folgt. Nach *Falck*, der ferner die Angaben *Valentin's*[2]) bestätigte, sollen kleine Dosen Coniin bei Fröschen wie bei Säugethieren eine Reizung der motorischen Centren veranlassen. Hierdurch bedingt sollen tetanische Convulsionen und convulsivisches Zittern entstehen.

Im Anfang der Coniinwirkung beobachtete *Falck* eine Beschleunigung, später bei Eintritt der lähmenden Wirkung eine Verlangsamung der Athmung.

Derselbe Forscher fand ferner, dass beim Frosch in Folge der Coniinwirkung zuerst die Lymphherzen und erst später das Herz selbst stille stehe. Bei Säugethieren soll der Herzschlag verlangsamt werden und nachmals Verengerung der Arterien auftreten, um bei Eintritt der Lähmung einer Erweiterung derselben Platz zu machen. Hiermit gehe eine Pulsbeschleunigung Hand in Hand. Der Blutdruck werde Anfangs durch Coniin gesteigert.

Das Coniin soll, nach *Falck*, erst erregend, später lähmend auf die glatten Muskeln einwirken.

Uebereinstimmend mit *Kölliker*, *Hermann* und *Falck* nimmt *v. Bœck*[3]) als wesentlichste Coniinwirkung

---

[1]) *Falck*, Lehrbuch der practischen Toxikologie, 1880, pag. 272 u. ff.

[2]) *Valentin*, Zeitschrift für Biologie 1877.

[3]) *von Bœck*, Handbuch der Intoxicationen, in *Ziemssen's* Handbuch der spec. Pathologie und Therapie. Leipzig 1880, pag. 509 u. ff.

eine Lähmung der peripheren Endorgane der motorischen Nerven in den Muskeln an, beobachtete aber auch eine lähmende Einwirkung auf die Centren.

Die Convulsionen, welche bei Säugethieren fast stets vor dem Coniintode eintreten, erklärt *von Bœck* zum grössten Theil durch die Kohlensäureüberladung des Blutes; doch ist es ihm wahrscheinlich, dass diese Krämpfe auch direct durch centrale Reizung hervorgerufen werden. Er schreibt zudem die Verlangsamung der Athmung der Einwirkung des Coniins auf die Athmungsmusculatur zu. Beim Verschwinden der Vergiftungssymptone werden die Athemzüge wieder frequenter und tiefer.

In Bezug auf die Thätigkeit des Herzens schliesst sich *von Bœck* den Angaben von *Kölliker* und *Hermann* an, und fügt denselben als ergänzend bei, dass der Herzschlag verlangsamt werde und derselbe die Athmung überdaure.

Zum Schluss sagt *von Bœck:* „Als Hauptwirkung des Coniins ist die Lähmung der Athembewegungen auzusehen, welche ihrerseits abhängig ist von der Lähmung der intramusculären Endigungen der motorischen Nerven; der Coniintod ist somit ein Respirationstod.“ Diesem entgegen steht die Ansicht von *Praag's*[1]) „dass der Coniintod von einer Lähmung des Rückenmarkes abhängig sei“.

In seiner Arbeit über das parallele Verhalten von Coniin und Curare bestätigt *Schulz*[2]) die Ansicht der oben erwähnten Autoren, indem er die Coniinlähmung als das Resultat einer Lähmung der motorischen Nerven, beziehungsweise ihrer Endigungen ansieht.

Er führt die Respirationslähmung auf die Lähmung sämmtlicher quergestreiften Muskeln, somit auch des Zwerchfelles und der Intercostalmusculatur, zurück.

---

[1]) *von Praag,* Journ. für Pharmakodyn., 1856, I.

[2]) *Schulz,* Zeitschrift für klinische Medicin 1881, III, p 21 u. ff.

Nach seiner Ansicht wird die Muskelsubstanz selbst durch das Coniin nicht alterirt. *Schulz* beobachtete nach Coniinvergiftungen leichte Muskelzuckungen, besonders deutlich im Gesicht und an den Extremitäten. Es sollen dieselben denjenigen nach Curarevergiftungen ähnlich und als Erstickungsphänomen aufzufassen sein. Dass das Coniin diese Krämpfe auch direct durch centrale Reizung hervorrufe, bestreitet *Schulz*.

Harnack[2]) hebt die Aehnlichkeit des Coniins mit dem Nicotin hervor. Das Coniin wirke in concentrirtem Zustande wie das Nicotin. In den Magen gelangt, veranlasse es Ekel und Erbrechen, scheine aber kaum auf den Darm einzuwirken.

Harnack schreibt dem Coniin theils eine lähmende, theils eine erregende Wirkung auf das centrale Nervensystem zu. Auf das periphere Nervensystem übe es dagegen ausschliesslich eine direct lähmende Einwirkung aus.

Bei Fröschen werde auch das Rückenmark gelähmt und die Reflexerregbarkeit aufgehoben. Was das Auftreten von Krämpfen anbetrifft, äussert sich *Harnack* dahin: „Nach grösseren Dosen treten bei Warmblütern klonische Krämpfe ein, die sich durch künstliche Respiration nicht verhüten lassen und wahrscheinlich durch eine Erregung von Medullarcentren bedingt sind. Bei Fröschen fehlen die Krämpfe, jedoch, in ähnlicher Weise wie beim Kampher, lediglich dadurch, dass die curareartige Wirkung zu frühzeitig auftritt. Bei Warmblütern erfolgt später ebenfalls centrale Lähmung, die sich sowohl auf die Medulla, besonders das Athmungs- und Gefässnervencentrum, als auch auf das Rückenmark erstreckt. Wahrscheinlich kommt auch hier eine curareartige Wirkung hinzu, und so tritt sehr bald Erstickung ein, welche die gewöhnliche „Todesursache bei Coniinvergiftungen ist".

---

[2]) *Harnack*, Lehrbuch der Arzneimittellehre 1883, pag. 678 u. ff.

Harnack stimmt sonach bezüglich der Deutung der ursächlichen Verhältnisse der genannten Krampferscheinungen mit *Hermann* und *Falck* überein.

Prevost[3]) prüfte die physiologischen Wirkungen des Coniinum hydrobromatum und gelangte zu folgenden Schlüssen:

Das Coniinum hydrobromatum wirkt auf die peripheren motorischen Nervenendigungen in den Muskeln. Mit der Lähmung der Nerven geht der Verlust ihrer Erregbarkeit für elektrische und mechanische Reize Hand in Hand. Das Coniinum hydrobromatum lähmt die Nerven desjenigen Körpertheils nicht, dessen Arterien unterbunden sind. In diesen Fällen bleibt daselbst die Nervenerregbarkeit erhalten, und finden bei Einspritzung von Strychnin tetanische Krämpfe in den unterbundenen Gebieten statt. Was die Doppelversuche mit Strychnin und Coniin anbetrifft, sagt *Prevost:* „Cette expérience est un argument contraire à l'opinion d'un antagonisme qui existerait entre la conine et la strychnine, comme certains auteurs ont voulu le proposer. L'antagonisme, dans ce cas, est le résultat d'une illusion; le bromhydrate de conine en paralysant les racines motrices empêche le tétanos strychnique d'apparaître. Il n'agit que comme le ferait la section de toutes les racines motrices: ce n'est pas là un cas d'antagonisme."

Prevost bestreitet eine directe Wirkung des Coniinum hydrobromatum auf das Centralnervensystem, und führt die bei der Coniinvergiftung auftretenden Krämpfe auf Asphyxie zurück.

„Il est fort douteux que les centres nerveux soient directement atteints par le bromhydrate de conine, les

[3]) *Prevost*, „Recherches sur l'action physiologique du bromhydrate de conine." Archiv. de physiol. norm. et pathol. — *Brown-Séquart et Charcot.* Deux. série. Tome VII, 1880, pag. 40 u. ff.

convulsions observées chez les animaux à sang chaud dans la dernière partie de l'empoisonnement sont le résultat de l'asphyxie due à la paralysie des agents mécaniques de la respiration. Ces convulsions peuvent être évitées au moyen de la respiration."

Die fibrillären Zuckungen, welche bei der Vergiftung mit Coniinum hydrobromatum auftreten, sind, nach *Prevost*, Reste der Nervenirritabilität vor der vollständigen Lähmung derselben. Die Zuckungen sollen aufhören, sobald die Vergiftung heftig genug ist, um die motorischen Nerven vollständig zu lähmen.

Nach Intoxication mit Coniinum hydrobromatum tritt, nach *Prevost*, grosse Ermattung der Thiere ein, die Glieder versagen ihre Dienste, das Thier fällt auf die Seite. Die Athmung wird dyspnöisch, dann flach und immer mühsamer. Es treten fibrilläre Zuckungen auf, zuweilen geringe Muskelzuckungen. Bei tödtlichen Gaben stellen sich stärkere Zuckungen und schliesslich Asphyxie ein.

In den Versuchen *Prevost's* zeigte sich das Herz bei Warmblütern, bei denen man die künstliche Athmung unterhielt, sehr widerstandsfähig. Das Herz schlug länger fort als sonst, auch wenn die künstliche Respiration unterbrochen wurde. Bei vollständiger Wirkung des Coniinum hydrobromatum verursachte die directe elektrische Reizung des Herzens vermittelst des Inductionsstromes keine Herzparalyse. *Prevost* sagt: „Le cœur a été dans toutes mes expériences, l'ultimum moriens, le bromhydrate de conine n'est pas un poison du cœur."

Prevost fand nach Intoxication mit Coniinum hydrobromatum eine Vermehrung der Speichel-, Thränen-, Schweiss- und Urinsecretion. Es sind hier noch die bereits oben erwähnten, unter *Kroneckers* Leitung angestellten Versuche von *Fliess* zu erwähnen, welche ebenfalls den Nachweis liefern, dass das Coniin in erster

Linie die peripheren Endigungen der motorischen Nerven lähmt und erst später die Nervencentren von der Lähmung ergriffen werden. *Binz*[1]) schreibt den Coniintod der peripheren Lähmung der quergestreiften Muskeln (resp. ihrer Muskelnerven) und endlichem Stillstand des Zwerchfells zu.

Die bei Coniingaben häufig auftretenden Krämpfe werden nach ihm als Erstickungs-Erscheinungen gedeutet. (Uebereinstimmend mit dem Ergebniss der experimentellen Arbeiten von *Schulz* im *Binz*'schen Laboratorium.) Aehnlich wie bei Curare sollen die Muskeln selbst vom Coniin nicht alterirt werden und auf die gleichen Stromstärken wie vorher reagiren.

Archarow[2]) erkennt in einer Arbeit über die physiologischen Wirkungen der Coniinsalze denselben als Hauptwirkung die Aufhebung der willkürlichen und reflectorischen Bewegungen zu.

Mit dem Verlust der willkürlichen und der reflectorischen Bewegungen trete gleichzeitig Stillstand der Athembewegungen ein. Der Athmungsstillstand soll nicht durch Lähmung der Athmungscentren, sondern durch Paralyse der in den Respirationsmuskeln liegenden motorischen Nervenendigungen, und vor Allem durch Lähmung des Nervus phrenicus bedingt sein. Das Coniinbromat soll die Herzthätigkeit herabsetzen, sowie eine Verlangsamung und Abnahme der Energie der Herzcontractionen bedingen.

Bei Warmblütern soll der Abnahme der Energie der Herzcontractionen eine vorübergehende Zunahme derselben vorhergehen.

[1]) *Binz*, Vorlesungen über Pharmakologie. Berlin 1884, pag. 120 u. ff.

[2]) *Archarow* (Kasan), „Ueber die physiologischen Wirkungen des chlorwasserstoffsauren und bromwasserstoffsauren Coniins auf den thierischen Organismus. Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften von *Senator* und *Salkowski*, 1886 Nr. 21, Mai.

Eine besondere Versuchsreihe, welche für die spätere therapeutische Verwendung des Coniinbromates bei Tetanus von Bedeutung wurde, verdanken wir *Schulz* und *Peiper*.[1]) Beide Autoren suchten die Wirkungen des Coniinum hydrobromatum mit Rücksicht auf die Bekämpfung tetanischer Krämpfe zu erforschen. Sie bedienten sich zur Erzeugung der tetanischen Anfälle des Brucins. Es wurden diese Versuche zunächst bei Kaninchen angestellt, und dabei einer Reihe von Thieren Brucin und im Beginn der Brucinwirkung Coniinbromat injicirt. Bei einer andern Reihe wurden zuerst Einspritzungen von Coniinbromat gemacht und nochmals, nach Injection von Brucin, die Einwirkung des Coniinbromates auf die Zeit des Eintrittes und die Dauer und Intensität der tetanischen Krämpfe geprüft. Den Controlthieren wurde in allen Versuchen nur Brucin injicirt. Die Brucindosen betrugen 0,005 bis 0,0125 gr., die Coniindosen 0,025 bis 0,062 gr.

Bei Thieren nun, bei denen zuerst Brucin, dann nachmals Coniinbromat injicirt wurde, ergab sich, dass „das Coniinbromat die Wirkung des Brucin in ihrer Heftigkeit deutlich beschränkte". Es entstand das Bild „eines gelähmten Tetanus", wie sich *Schulz* ausdrückt. Bei einem Thier, dem zuerst 0,01 gr. Brucin injicirt und nachmals bei Auftreten von Brucinkrämpfen 0,06 gr. Coniinum hydrobromatum eingespritzt wurde, erfolgte der Tod ruhig und ohne Krämpfe. Beim Controlthier dagegen, dem nur 0,01 gr. Brucin injicirt wurde, traten heftige tetanische Zuckungen auf, die mit dem Tode im tetanischen Anfalle endeten.

Bei Thieren, denen zuerst Coniin 0,025, dann Brucin 0,0075 gegeben wurde, traten die Krämpfe seltener auf und waren weniger schwer als die der Controlthiere.

[1]) *Schulz* und *Peiper* „Zur Wirkung des Coniinum hydrobromatum". Archiv für experimentelle Pharmakologie und Pathologie 1886, 20. Band, pag. 153 u. ff.

Schulz und *Peiper* sagen: „Es zeigte sich ferner, dass nach einem Anfall bei den mit Coniin behandelten Thieren die Respiration stets tief und ausgiebig sich wieder gestaltete, wo hingegen bei den nur mit Brucin versehenen Thieren die Athmung flach und jagend wurde. . . . . Das Coniin ist also, in Form des bromwasserstoffsauren Salzes angewendet, im Stande, die Brucinwirkung in deutlichster Weise zu beschränken. Eine Verminderung der Krämpfe war stets zu sehen, die Respiration der mit dem Coniinsalz behandelten Thiere war stets ruhiger und ausgiebiger wie bei den Controlthieren, die nur Brucin erhalten hatten."

Die in der Literatur niedergelegten Angaben über die physiologische Wirkungsweise des Coniins und seiner Präparate lassen sich nunmehr in folgender Weise zusammenfassen:

Das Coniin und seine Salze rufen vor Allem eine Lähmung der peripheren Endigungen der motorischen Nerven hervor. In dieser Angabe stimmt die überwiegende Zahl der oben erwähnten Autoren überein. *Hermann, von Bœck* und *Harnack* nehmen noch überdies einen lähmenden Einfluss der Coniinpräparate auf die motorischen Centren an. Eine Lähmung der Sensibilität wird zudem von *Kölliker* betont.[1])

Die Coniinpräparate besitzen somit dem Curare ähnliche Eigenschaften.

Sie sind im Stande, Strychnin- und Brucinkrämpfe zu mildern, oder selbst nicht zum Ausbruch kommen zu lassen. *Kölliker, Prevost, Schulz* und *Peiper.)*

---

[1]) Wir erlauben uns hier, auf eine uns erst nach Beendigung dieser Arbeit zugekommene, sehr verdienstliche Arbeit von *Hadenfeldt* (Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Coniins, Inaugural-Dissertation, Kiel 1886), unter der Leitung von *Falck* verfasst, aufmerksam zu machen. Dieselbe stellt in sehr übersichtlicher Weise (pag. 12 u. ff.) die Ansichten der einzelnen Autoren über die Coniinwirkung zusammen.

Die klonischen Krampferscheinungen, welche zuweilen nach Coniinvergiftungen beobachtet werden, deuten *Binz, Schulz, Prevost* und *von Bœck* als Erstickungskrämpfe, während *Hermann, Falck* und *Harnack* dieselben hauptsächlich auf eine Erregung der Medullarcentren zurückführen.

Die Verlangsamung und der nachmalige Stillstand der Athmung, welche bei Coniinintoxicationen auftreten, wurden von *Kölliker, von Bœk, Schulz, Prevost, Binz* und *Archarow* als Folge der Lähmung der in den Respirationsmuskeln liegenden motorischen Nervenendigungen aufgefasst und somit der Coniintod auf die Lähmung der Athmungsmusculatur bezogen. *Hermann, Falck* und *Harnack* dagegen schreiben den Coniintod wesentlich der Lähmung der Athmungscentren zu.

Uebereinstimmend wird den Coniinpräparaten ein nur geringer Einfluss auf das Herz zuerkannt. Es erfolgt dabei nur eine Verlangsamung des Herzschlages. Derselbe bleibt lange kräftig und überdauert die Athmungslähmung. *(Kölliker, Hermann, Falck, von Bœck, Schulz* und *Prevost.)* Nach *Schmiedeberg*[1]) erzeugt das Coniin an den Theilen der Hemmungsvorrichtungen des Herzens, welche von dem Nicotin und Pilocarpin erst erregt und dann gelähmt werden, von vorne hererein eine Lähmung.

---

[1]) Grundriss der Arzneimittellehre. Leipzig, Vogel, 1883, pag. 68.

Die therapeutische Verwerthung des Coniins und seiner Präparate.

Wir gelangen nunmehr zur Besprechung der therapeutischen Verwerthung des Fleckschierlings und seiner Präparate. Bekannt sind die Angaben des *Dioscorides*[1]) über den Gebrauch des Schierlings zur Beseitigung von Schmerzen, von Schwellungen der Brüste und Hoden. Die ausgedehnteste und consequenteste Anwendung fand dasselbe bis in die neueste Zeit in England namentlich in der Form des Succus Conii recenter expressus. So berichtet *Browne*[2]), dass bei maniacalischen Zuständen die peinliche Muskelunruhe durch Gaben des frischen Schierlingsaftes von 7,0 bis 11,0 g., drei bis vier Mal täglich verabreicht, beseitigt und beruhigender Schlaf hervorgerufen worden sei. Ebenso wurde von englischen Aerzten für die Behandlung von Krampfzuständen der verschiedensten Art der Schierlingssaft sehr warm empfohlen. Bei *Harley*[3]) finden sich Angaben über die erfolgreiche Behandlung von Epilepsie und epileptiformen Zuständen mit Succus Conii. Die ver-

[1]) I, 575.

[2]) Conium in the treatment of acute mania. Lancet 1872, I, p. 143, 182, 217.

[3]) Cases of disordered muscular movement, etc., in Med. surg. soc. transactions. London 1874. — Ueber die therapeutische Verwendung im Allgemeinen vergl. namentlich auch *Binz*, pharmakologische Vorlesungen 1884, pag. 124 ff.

hältnissmässig grossen Dosen des Präparates (7,5 bis 120,0 g. und mehr in 24 Stunden) riefen bei diesen Patienten vollkommene Erschlaffung der quergestreiften Körpermusculatur hervor. *Harley* glaubte desshalb den Succus Conii ebenfalls für die Beseitigung der störenden Muskelspannung bei chirurgischen, namentlich dem Gebiete der Augenheilkunde zugehörenden Fällen geeignet. Vier bis sechs Unzen des Succus Conii sollten bei einem Manne diesen Zustand der vollkommenen Muskelruhe herbeiführen. *Harley* erwähnt jedoch hierbei ebenfalls die nachtheilige dauernd depressive Einwirkung des Fleckschierlings bei längerem Gebrauche.

In Deutschland, Frankreich und der Schweiz wurde das Extractum Conii zur Beseitigung von scrophulösen Affectionen, Drüsenschwellungen, chronisch entzündlichen Schwellungen der Augenlider, Infiltrationszuständen der Brustdrüsen und der Hoden, ferner als schmerzstillendes Präparat bei Neuralgieen, als krampfwidriges Mittel bei Keuchhusten, Asthma, Spasmus glottidis u. s. w. empfohlen und gebraucht.

Wie schon oben erwähnt, ist es hauptsächlich der Unsicherheit der früher vom Fleckschierling angewendeten Präparate (Coniin, Succus Conii, Extractum Conii, Emplastrum Conii u. s. w.) zuzuschreiben, dass ihr Gebrauch sich fortwährend verminderte und schliesslich die neue deutsche Pharmakopöe ihre Aufnahme nicht mehr für nöthig erachtete.

Diese Verhältnisse dürften sich nunmehr seit der Darstellung der viel zuverlässigeren und zweckmässigeren Salzverbindungen des Coniins und der auf eingehender experimenteller Prüfung beruhenden Kenntniss ihrer physiologischen Wirkungen wohl bald in einer ihrem Gebrauche günstigeren Weise gestalten.

Wir erwähnen hier zunächst die von *Schulz* bezüglich der pharmakologischen Bedeutung und therapeutischen Verwerthung des Coniinbromates aufgestellten

Fundamentalsätze [1]): „Das Coniinum hydrobromatum ist ein constantes Präparat, sein Gehalt an specifisch wirksamem Alkaloïd ist bekannt. Dieses, sowie seine leichte Löslichkeit in Wasser, bedingt eine ebenso sichere wie bequeme Dosirung."

„Das ganze Verhalten des Coniinum hydrobromatum gegenüber dem Organismus berechtigt zu der Annahme, dass es überall da am Platze ist, wo es gilt, gewisse schwere, das Leben wirklich bedrohende Affectionen des Nervensystems mit Aussicht auf Erfolg zu bekämpfen."

Wohl ebenfalls mit Rücksicht auf die *Schulz* und *Peiper*'schen Beobachtungen erwähnt *Böhm* [2]) den Gebrauch der Coniinsalze zur Bekämpfung krampfartiger Affectionen, so des Tetanus, dann ebenfalls der Chorea, des Bronchialasthma, der Tussis convulsiva u. s. w.

Prof. *Demme* hat während der letzten beiden Jahre in dem unter seiner Leitung stehenden pharmakologischen Laboratorium die Wirkung des Coniinum hydrobromatum und chloratum mit Rücksicht auf die Zeitfolge des Eintrittes der Respirationslähmung, das Auftreten von Convulsionen und die Höhe der letalen Gabe, sowohl an Kalt- als Warmblütern, ausführlich geprüft. Es ergab sich aus diesen Versuchen die Berechtigung zur Anwendung dieser Coniinsalze auch beim Menschen. Mit Vorsicht verabreicht und bei Ueberwachung des arzneilichen Effectes seitens des ärztlichen und Pflegepersonals (so namentlich im Spitale), darf nach der Ansicht *Demme*'s das Coniinbromat und Chlorat, unter denselben Indicationen, wie sie für die Anwendung des Curare bestehen, gegeben werden. Die genannten Coniinsalze stellten sich ihm dabei als weit präciser und sicherer wirkende Arzneistoffe als das an

---

[1]) *Schulz*, Zeitschrift für klin. Med., 1881, Bd. III, pag. 13 u. ff.

[2]) *Böhm*, Lehrbuch der allgemeinen und speciellen Arzneiverordnungslehre. Jena 1884, pag. 329 u. ff.

Gehalt und Zuverlässigkeit so wechselnde Curare dar. Es ergab sich ferner, dass das hauptsächlichste Feld der Anwendung das Gebiet der tetanischen Krämpfe namentlich die als Tetanus im engeren Sinne bekannte Symptomengruppe bilden dürfte, sowie dass zur wirksamen Bekämpfung derselben, wie das schon eine Reihe französischer Autoren und ebenso *Böhm* hervorgehoben haben, weit grössere Gaben, als bisher vom reinen Coniin üblich waren, gegeben werden müssen. Wir werden auf diese besonders die Dosirung der Coniinsalze berücksichtigenden Untersuchungen *Demme*'s später noch einmal zurückkommen und gehen nunmehr zu der Mittheilung der beiden erwähnten, im Berner Kinderspitale zur Beobachtung gelangten Fälle von Tetanus über.

Die ausführliche Beschreibung des ersten Falles entnehme ich, mit Erlaubniss von Prof. *Demme* dem dreiundzwanzigsten Jahresbericht des Jenner'schen Kinderspitales.[1])

„Der 7 jährige Patient Friedrich W., von gesunden Eltern abstammend, war bis zum Beginn des fünften Lebensmonates an der Brust seiner Mutter und nachmals mit Kuhmilch und Mehlbrei ernährt worden. Er war bis zum Beginne der uns jetzt beschäftigenden Erkrankung nach der Angabe seiner Eltern stets gesund gewesen und hatte sich körperlich und geistig regelmässig entwickelt. Am 3. April 1885 war er von mehrstündigem Spielen an einem Bache mit nassen Füssen nach Hause zurückgekehrt und schon gleichen Abends von Krämpfen befallen worden, bei welchen namentlich die Kiefer aufeinander gepresst und die Arme

---

[1]) Dreiundzwanzigster medicinischer Bericht über die Thätigkeit des Jenner'schen Kinderspitales in Bern, im Laufe des Jahres 1885. Veröffentlicht vom Arzte des Spitales, Prof. Dr. *R. Demme*, pag. 56—62.

steif zu beiden Seiten des Körpers ausgestreckt gewesen sein sollen.

Ueber Nacht trat reichlicher Schweiss auf und am Morgen des 4. April befand sich der Knabe wieder so wohl, dass er von seiner Mutter als genesen betrachtet und das Schicken nach dem Arzte als überflüssig unterlassen wurde.

Gegen Mittag gleichen Tages trat beim Essen von Milchbrocken plötzlich wieder Kieferstarre ein und brach nun, unter Röthung des Gesichtes und Schweissbildung auf Stirn und Nase, ein allgemeiner Starrkrampf zunächst der Extremitätenmuskeln und schliesslich der gesammten Körpermusculatur auf. Prof. *Demme*, der sofort zu dem Knaben gerufen wurde, hatte Gelegenheit zur Beobachtung des weiteren Verlaufes dieses Anfalles. Es dauerte derselbe im Ganzen ungefähr 12 Minuten. Während dieser Zeit bestand Trismus, und zwar gelang es durchaus nicht, die enggeschlossenen Kiefer auch nur um die Weite einiger Millimeter auseinanderzuziehen. Alle 2 bis 3 Minuten erschütterte ein heftiger Opisthotonus den ganzen Körper, während in den Zwischenzeiten die Muskeln des Thorax und des Bauches brettartig gespannt erschienen. Das Bewusstsein war während des Anfalles getrübt. Die Bulbi erschienen starr nach oben gerichtet, die Pupillen hochgradig verengt. Harn und Koth waren zu Anfang des Paroxysmus in's Bett entleert worden.

Sofort nach Aufhören dieses Anfalls sank Patient in einen oberflächlichen, unruhigen Schlaf. Die während dieser Zeit im Anus gemessene Temperatur betrug 38,4, der an den Carotiden abgelesene Puls 96 in der Minute. Nach einer halben Stunde brach plötzlich ein neuer allgemeiner tetanischer Anfall aus. Das Bewusstsein war jetzt weniger getrübt. Der Kranke blickte mit dem Ausdrucke grösster Angst umher. Die Pupillen

erschienen auch jetzt verengt. Reichlicher Schweiss bedeckte das Gesicht, die Brust und Hände.

Der Knabe wurde zur Behandlung in das Jenner'sche Kinderspital gebracht.

Es wurde dem Patienten von der Lösung eines von *Gehe* stammenden Coniinum hydrobromatum (0,5 zu 100,0 Aq. destill. mit 1,0 Zucker), Anfangs halbstündlich ein Kinderlöffel, beziehungsweise 0,005 des Präparates gegeben. Zwei dieser Gaben wurden von dem Knaben ohne Störung genommen, bei der dritten erfolgte, wahrscheinlich durch die Schluckbewegung veranlasst, eine heftige Steigerung des Trismus und unmittelbar hierauf der Ausbruch eines neuen allgemeinen tetanischen Anfalles. Man sah sich desshalb, namentlich mit Rücksicht auf die durch den festen Kieferschluss bedingte grosse Schwierigkeit der Darreichung der Arzneilösung durch den Mund, gezwungen, vorübergehend zu der Einverleibung des Medicamentes in Form subcutaner Injection (Coniini hydrobromati 0,1 : Aq. destill. 10,0; 0,0025 pro Injection) überzugehen.

Es hatte eine solche Einspritzung am 4. April um 5 Uhr, und eine zweite um 7 Uhr Nachmittags stattgefunden. Etwa eine halbe Stunde nach der zweiten Injection trat reichliche Speichelsecretion auf und liess sich ein bemerkenswerther Nachlass der Kieferstarre wahrnehmen.

Die im Anus gemessene Temperatur betrug jetzt 38,6, der Puls 108, die Respiration 32 i. d. M. Der in einer Harnflasche aufgefangene Urin enthielt Spuren von Eiweiss. Es konnte nun dem Knaben kaffeelöffelweise etwas Milch eingeflösst werden, ohne dass die noch immer, jedoch in leichterem Grade bestehende Spannung der Kiefer sich zu stärkerem Trismus gesteigert hätte.

Von 7 bis 9½ Uhr Abends wurde Patient ohne Medication gelassen. Die vermehrte Speichelsecretion

dauerte noch fort, ebenso die raschere, jetzt zuweilen unregelmässige Athmung. Das Bewusstsein war vollkommen klar, jedoch erschien der Knabe auffallend matt und kraftlos. Abends 10 Uhr bemerkte die Pflegerin bei dem Bemühen, eine etwas reichlichere Quantität Milch einzuflössen, wieder eine grössere Spannung der Kaumuskeln. Es wurde nunmehr zweistündlich bis nach Mitternacht 1 Theelöffel der oben angegebenen Lösung, 0,0025 pro dosi, innerhalb drei Stunden somit 0,0075 g. des Coniinbromates verabreicht.

Nach Mitternacht wurde der Anfangs sehr unruhige, durch fortwährendes Zusammenschrecken unterbrochene Schlaf tief und regelmässig.

Am 5. April, Morgens 9 Uhr, schlummerte der Knabe noch immer, erwachte jedoch sofort vollständig beim Fühlen des Pulses und der Prüfung der Kieferspannung. Die Kiefer waren noch immer fester als im Normalzustand geschlossen, auch gieng das Trinken der Milch langsamer als gewöhnlich von statten und schien dem Knaben Mühe zu bereiten.

Die Musculatur des Stammes und der Extremitäten war dagegen vollständig erschlafft. Die Beine erschienen wie haltlos. Die verschiedenen Bewegungen derselben wurden zwar richtig, jedoch weit langsamer als gewöhnlich ausgeführt und gewährten das Bild hochgradiger Kraftlosigkeit. Die Bewegungen der Arme und Hände geschahen etwas energischer und rascher als die der Beine. Die Prüfung der Sensibilität ergab einen normalen Befund. Die Reflexerregbarkeit seitens der Haut sowie die Sehnenreflexe erschienen weniger lebhaft. Die Anustemperatur betrug 37,9, der Puls 92, die Respiration 28 in der Minute (etwas oberflächlich und unregelmässig).

Es wurde nun während des 6. und 7. April vier Mal täglich eine Gabe von 0,0025 g. Coniinum hydrobromatum der obigen Lösung verabreicht.

An diesen beiden Tagen erschienen die Kaumuskeln noch immer etwas fester als im Normalzustande und liess sich bei der wiederholten Untersuchung derselben, auch während des Schlafes, keine vollkommene Erschlaffung constatiren. Auch beim Trinken entfernten sich die Kiefer nicht so leicht und vollständig von einander. Es bestand noch Neigung zu Schweiss. Die Respiration betrug auch während des Schlafes nie weniger als 28 in der Minute. In der Folge der Athemzüge war noch immer eine auffallende Unregelmässigkeit zu bemerken. Die Musculatur der unteren Extremitäten war erschlafft geblieben.

Am 8. April wurden noch zwei Gaben des Medicamentes (je 0,0025 g.) verabreicht, am 9. April dasselbe ausgesetzt. Jede krankhafte Spannung der Kaumuskeln war jetzt verschwunden.

Erst ganz allmälig stellte sich die Kräftigung der Musculatur der unteren Extremitäten wieder ein. Der Knabe musste das Gehen gleichsam wieder erlernen. Ein intercurrirender acuter Darmkatarrh verzögerte zudem die Reconvalescenz. Am 27. April erfolgte die Entlassung des nunmehr vollständig wieder hergestellten Knaben aus der Behandlung.

Ohne Zweifel hat es sich in dem vorliegenden Fall um einen wirklichen Tetanus und zwar mit Rücksicht auf die ätiologisch hier bestimmt nachweisbare längere Durchkältung der Füsse um die Form des sogenannten Tetanus rheumaticus gehandelt.

Was nun den therapeutischen Effect des Coniinum hydrobromatum in diesem Falle anbetrifft, so ergiebt eine unparteiische Prüfung der beobachteten Symptomenreihe eine entschieden günstige Einwirkung auf die Heftigkeit, sowie die Wiederkehr der der tetanischen Krämpfe. Am deutlichsten trat

dieser Effect nach der zweimaligen subcutanen Einspritzung von 0,0025 des Präparates zu Tage. In der hierauf folgenden vollkommenen Erschlaffung der Musculatur, in der Kraftlosigkeit und Langsamkeit der Muskelcontractionen besonders der Beine, der mehrere Tage anhaltenden Dauer dieser Einwirkung spricht sich der dem Curare ähnliche lähmende Einfluss des Coniinbromates auf die Endigungen der motorischen Nerven der Skeletmuskeln aus. Bermerkenswerth erscheint in diesem Falle noch die unter dem Einflusse des Coniinbromates sich geltend machende Abnahme der Haut- und Sehnenreflexe. Die Zunahme der Speichelsecretion, die gesteigerte Frequenz und Unregelmässigkeit der Athmung, welche während der ganzen Dauer der Medication beobachtet wurden, sind als directe Wirkungen des Coniinbromates zu betrachten.

Das Auftreten der genannten Symptome als Folge der Arzneiwirkung scheint übrigens dafür zu sprechen, dass die angewendeten Dosen des Präparates (am 4. April innerhalb 10 bis 12 Stunden 0,0225, davon 0,005 in subcutaner Injection, am 6. und 7. April je in 24 Stunden 0,01, am 8. April ebenso 0,005 g.; somit im Ganzen innerhalb 5 Tagen 0,0475 Coniinbromat) einerseits eine deutliche Wirkung garantirten, andererseits sich an der Grenze zwischen therapeutischem und toxischem Effect befanden.“

Wir gelangen zur zweiten, einen Fall von traumatischem Tetanus betreffenden Beobachtung.[1])

Der 10 Jahre alte, regelmässig entwickelte Knabe Gottlieb K. wurde am 3. November 1886 als Nothfall in das Kinderspital aufgenommen. Er hatte im fünften Jahre eine Pneumonie, im siebenten Jahre eine leichte Typhlitis überstanden. Vor 14 Tagen erlitt er beim

[1]) Die betreffende Krankengeschichte wurde mir ebenfalls von Prof. *Demme* gütigst zur Verfügung gestellt.

Spielen mit einer Säge eine Risswunde am rechten Zeigefinger. Schon 2 Tage später fühlte er sich unwohl, klagte über Müdigkeit in den Gliedern und wurde in Folge dessen bettlägerig. Am siebenten Tage nach der Verwundung traten Schmerzen im Abdomen, im Kreuz und Hals auf. Gleichzeitig stellte sich das Gefühl von Spannung der Extremitätenmuskeln sowie ein nur schwer zu überwindender Kieferschluss ein. Am achten Tage traten allgemein, anfallsweise auftretende tetanische Krämpfe der gesammten Skeletmusculatur, namentlich der Extremitätenmuskeln, ein. Die Krampfanfälle erfolgten meist in der Weise, dass zunächst die Muskeln der Extremitäten und der Bauchwand sich brettartig spannten, hierauf der Kopf nach rückwärts gezogen wurde und schliesslich während 3 bis 8 Minuten eigentlicher Opisthotonus bestand. Auf der Höhe der Anfälle stöhnte der Knabe laut, von heftigen Schmerzen gepeinigt, und wälzte sich dabei gewöhnlich von einer Seite zur anderen. Gesicht und Brust waren dabei von starkem Schweiss bedeckt. Zwischen den Anfällen bestand heftiger Durst. Das Bewusstsein war nicht getrübt. Am zweiten und dritten Tage nach Beginn der Starrkrampfanfälle steigerten sich dieselben an Intensität und dauerten von Mal zu Mal länger an. Anamnestisch konnte ermittelt werden, dass der Vater des Patienten lungenkrank(?) sei und seine Mutter an Tuberkulose verstorben war.

Status (aufgenommen am 3. November 1886, 1 Uhr Mittags): Patient ist kräftig und gut genährt, der Kopf etwas nach hinten gezogen. Das Gesicht geröthet und mit Schweisstropfen bedeckt. Die Kiefer sind stark zusammengepresst und die Zähne können nur wenige Millimeter von einander entfernt werden. Der ganze Körper ist brettartig, starr. Bei jeder Bewegung oder bei Versuchen dazu tritt sofort vermehrte tetanische Spannung sämmtlicher Skeletmuskeln auf. Namentlich sind die Bauchdecken brettartig gespannt. Die Gesichts-

züge werden bei jeder Bewegung oder Berührung des Körpers krampfhaft verzogen. Die Pupillen sind hochgradig erweitert. Der Kranke giebt an, dass er bei jedem tetanischen Krampfanfall heftige Schmerzen im Kopf und Rücken empfinde.

Bei der Untersuchung der Brustorgane wird links, unterhalb der Clavicula bis zum unteren Rand der zweiten Rippe, eine Dämpfung des Percussionsschalles nachgewiesen. Auch werden über dieser Stelle feinblasige trockene Rasselgeräusche vernommen. Ueber der übrigen Thoraxfläche ist der Befund ein normaler. Am Herzen ist keine krankhafte Veränderung wahrzunehmen. Der Puls beträgt 100, die Temperatur 37,6, es erfolgen 24 regelmässige Athemzüge in der Minute. Von Zeit zu Zeit wird ein kurzer trockener Husten vernommen. An der rechten Hand findet sich am Zeigefinger eine Risswunde. Dieselbe hat den Nagel durchtrennt und erstreckt sich nach abwärts bis zur Gelenkfläche zwischen zweiter und dritter Phalanx. Die Wundfläche ist geröthet und etwa 2 bis 3 Millimeter tief. Aus der Tiefe lässt sich bei leichtem Druck etwas Eiter entleeren. Es wird eine sorgfältige Abspülung und Reinigung der gesammten Wunde mit 2 % Carbollösung vorgenommen und nachmals ein Jodolölverband angelegt. Während des Verbandes erfolgt ein heftiger, allgemeiner tetanischer Anfall.

Der Knabe erhält zunächst versuchsweise innerlich 0,005 Gramm Coniinum hydrobromatum einer Lösung von 0,05 des Präparates auf 100,0 Aq. dest. Da jedoch das Schlucken nur sehr mühsam vor sich geht und hierdurch sofort tetanische Anfälle ausgelöst werden, wird zur subcutanen Einverleibung dieses Medicamentes übergegangen.

3. November, Mittags 3 Uhr. Es wird dem Knaben von jetzt an zwei- bis dreistündlich eine halbe Spritze einer Coniinbromat-Lösung von 0,5 : 10,0 Aq.

dest., d. h. 0,0025 Coniinum hydrobromatum pro dosi injicirt.

3. November, Abends 6 Uhr. Seit Mittag haben im Ganzen 15 tetanische Anfälle stattgefunden. Dieselben sind, gegenüber den früheren vor Anwendung des Coniinum hydrobromatum beobachteten, wesentlich kürzer, nur 1—2 Minuten dauernd und weniger heftig. Die Zahl der Herzcontractionen beträgt 112; diejenige der Athemzüge 32 in der Minute. Temperatur 38,0 C.

3. November, Abends 6 Uhr. Der Trismus erscheint weniger stark. Der Kranke schluckt jetzt kleine Quantitäten Milch, ohne dass dadurch tetanische Anfälle ausgelöst werden. Bis 10 Uhr Abends werden zweistündlich je 0,0025 g. Coniinum hydrobromatum injicirt.

4. November, 12 Uhr Nachts. Von 12 Uhr Nachts an erhält der Knabe innerlich zweistündlich einen Esslöffel der oben angegebenen Coniinbromatlösung von 0,05 auf 100,0, also 0,005 Coniinum hydrobromatum pro dosi. Diese Medication wird bis Morgens 6 Uhr fortgesetzt. Vom 3. November 6 Uhr Abends bis 12 Uhr Nachts hatte der Knabe im Ganzen 12, jedoch nur sehr kurze und leichte tetanische Anfälle, von Mitternacht bis Morgens 6 Uhr 6 ebensolche, noch leichtere Paroxysmen.

4. November, 8 Uhr Morgens. Am Morgen des 4. November befindet sich Patient entschieden wohler als am Tage vorher. Die Anfälle sind alle von sehr kurzer Dauer. Die Achselhöhlentemperatur beträgt jetzt 38,2° C. Von Morgens 8 Uhr bis Nachmittags 2 Uhr erhält Patient zweistündlich 0,0025 Coniinum hydrobromatum subcutan, um 11 Uhr dagegen, sowie um 3 Uhr Nachmittags je 0,005 Coniinum hydrobromatum innerlich.

Vom 3. November, Nachmittags 1 Uhr, bis zum 4. November, Nachmittags 3 Uhr, also in 26 Stunden,

hat der Knabe im Ganzen 0,0575 Coniinum hydrobromatum erhalten.

4. November, Nachmittags 3 Uhr. Die in 24 Stunden gelassene Urinmenge beträgt 600 Ccm. Der Urin hat ein starkes Sediment von harnsauren Salzen. Specifisches Gewicht 1024. Er enthält weder Eiweiss noch Indican.

Von 3 Uhr Nachmittags an wird dem Kranken zweistündlich je 0,0025 g. Coniinum hydrobromatum injicirt. In den Zwischenstunden erhält er je 0,005 Coniinum hydrobromatum innerlich.

4. November, Nachmittags 5 Uhr. Die während der letzten 8 bis 10 Stunden erfolgenden Anfälle sind jetzt nur noch von sehr kurzer Dauer, bestehen meist nur in einem ganz vorübergehenden blitzartigen Erzittern der Körpermusculatur. Die Athmung ist seit 12 Uhr Mittags etwas oberflächlicher und unregelmässiger. Es erfolgen zwischen 28 und 32 Athemzüge in der Minute. Der Kranke kann wiederholt grössere Quantitäten Milch und Fleischbrühe zu sich nehmen, ohne dass ein eigentlicher tetanischer Anfall aufgetreten wäre. Wiederholt erfolgt tiefer, erquickender Schlaf. Der Stuhlgang wird unwillkürlich in's Bett entleert.

Von 3 Uhr Mittags bis 11 Uhr Abends zweistündlich 0,0025 Coniinum hydrobromatum subcutan, in den Zwischenstunden 0,005 Coniin. hydrobromat. innerlich.

4. November, Nachts 11 Uhr. Patient liegt fast anhaltend in Schweiss gebadet, auch ist die Speichelsecretion vermehrt. (Coniinwirkung.) Von 11 Uhr an wird nur noch innerlich alle 2 Stunden 0,005 Coniinum hydrobromatum der oben angegebenen Lösung gegeben.

Von 11 Uhr Nachts bis zum 5. November Morgens 8 Uhr zwei- bis dreistündlich 0,005 Coniinum hydrobromatum innerlich.

5. November, Morgens. Patient giebt an, eine sehr gute Nacht gehabt zu haben. Er fühlt keine

Schmerzen mehr. Der Trismus ist nur noch wenig ausgeprägt.

Von Morgens 8 Uhr an bis Mittags 12 Uhr erhält Patient stündlich 0,005 Coniinum hydrobromatum innerlich, Mittags 1 Uhr eine Injection von 0,0025.

Im Laufe des Vormittags hat Patient wieder zeitweise geschlafen. Er hatte während der letzten 24 Stunden nur 10 sehr leichte und rasch vorübergehende Anfälle.

In 22 Stunden, vom 4. November, Nachmittags 3 Uhr, bis 5. November, Nachmittags 1 Uhr, waren ferner 0,0725 Coniinum hydrobromatum, wovon 0,06 g. innerlich und 0,0125 g. subcutan, verabreicht worden. In 48 Stunden, vom 3. November, Nachmittags 1 Uhr, bis zum 5. November, Nachmittags 1 Uhr, hat Patient somit innerlich 0,95 g., subcutan 0,035 g., im Ganzen 0,130 g. Coniinum hydrobromatum erhalten.

5. November, Mittags 1 Uhr. Der Kranke macht jetzt den Eindruck viel grösserer Ruhe; die bis zum 4. November Abends noch häufig verzerrten starren Gesichtszüge haben einem natürlichen Ausdruck Platz gemacht. Auch die bis jetzt bestehende Mydriasis hat wesentlich nachgelassen. Die Athmung geht leicht vor sich, beträgt jedoch 32 in der Minute. Der Mund wird selbständig in der Weite von 1—1½ Ctm. geöffnet. Der Knabe giebt selbst an, sich wesentlich wohler zu befinden. Die Haut ist sehr dünstend; reichlicher Schweiss perlt auf Stirn und Nase. Die Zunge ist feucht. Das Schlucken geht leicht vor sich. Die Extremitäten sind weit weniger starr, lassen sich beugen und auch die Nackenstarre hat bedeutend nachgelassen.

Die Untersuchung des Thorax ergiebt vorn links unterhalb der Clavicula gegen die Achselhöhle hin deutliche Dämpfungsherde. Daselbst sind reichliche feinblasige Rasselgeräusche zu hören. Am Herzen sind keine pathologischen Veränderungen nachzuweisen, Puls 104 in der Minute, Temperatur 38,8.

5. November, Nachmittags. Kurz nach 1 Uhr Mittags wird Patient plötzlich von heftigen Erstickungserscheinungen befallen. Es tritt dabei Rollen der Bulbi nach Oben und Innen, hochgradige Erweiterung der Pupillen, Auftreibung des Gesichtes, Cyanose von Lippen, Wangen und Fingernägeln, starkes Rasseln über den Lungen und schliesslich Stillstand der Athmung ein. Es werden klonische Zuckungen in der Musculatur des Gesichtes und einzelnen Gebieten der Extremitätenmuskeln wahrgenommen.

Sofort wird die künstliche Athmung, bald durch gleichmässiges methodisches Heben und nachmaliges Anpressen der flectirten Arme gegen den Thorax, bald durch rhythmische Compression der unteren Thoraxapertur, vorgenommen. Es bringen diese im Typus der natürlichen Athmung ausgeführten Bewegungen dem Kranken grosse Erleichterung und schwindet hierauf nach etwa 5 bis 10 Minuten die ganze Reihe der Erstickungserscheinungen. Jedesmal nach vorgenommener künstlicher Athmung tritt für kürzere oder längere Zeit wieder die natürliche regelmässige Athmungsfunction ein.

Selbstverständlich war mit dem ersten Erscheinen der Erstickungssymptome das Coniinbromat weggelassen worden. Schon 3 bis 4 Stunden später traten wieder deutlichere tetanische Muskelcontractionen auf, die sich vorübergehend zu ganz kurzen tetanischen Anfällen gruppirten. Gegen 5 Uhr Nachmittags wurden dieselben stärker. Es stellte sich am Schlusse derselben beinahe regelmässig wieder ein Erstickungsanfall ein, welcher sofort durch die abwechselnd von dem Assistenten des Spitales und den Pflegeschwestern vorgenommene künstliche Athmung beseitigt wurde.

Patient war während dieser ganzen Zeit, sowohl während der tetanischen Paroxysmen als während der Erstickungsanfälle, vollkommen bei Besinnung, verlangte selbst die Vornahme der künstlichen Athmung und gab

beim Wiedereintritt der natürlichen regelmässigen Athmungsfunctionen durch Nicken mit dem Kopfe, sowie durch Worte des Dankes seine Befriedigung über die jedes Mal geleistete Hülfe kund. Die Erstickungsanfälle leiteten sich jetzt, ohne dass tetanische Muskelkrämpfe vorhergiengen, sehr deutlich durch plötzlichen Stillstand der Zwerchfellbewegung mit bald nachfolgendem Aufhören der Contractionen der Intercostal-Musculatur ein. Auch zwischen den Erstickungsanfällen erschien die Athmung unregelmässig, häufig ganz oberflächlich.

Seit Mittag bis 6 Uhr Abends war die künstliche Athmung mit nur viertel- bis halbstündigen Unterbrechungen in der oben genannten Weise fortgesetzt worden. Wiederholt waren im Verlaufe der Erstickungsanfälle rasch zunehmende Collapserscheinungen aufgetreten. Dieselben konnten jedoch jedes Mal durch Reiben der Körperoberfläche und Aetherinjectionen erfolgreich und verhältnissmässig rasch bekämpft werden.

5. November. Abends zwischen 5 und 9 Uhr schwankten die Achselhöhlentemperaturen zwischen 38,5 und 39,3° C.

5. November, Nachts. Bis 2 Uhr Nachts verhielt sich Patient in der vorhin beschriebenen Weise bei ziemlicher Heftigkeit der Erstickungsanfälle. Von 2—4 Uhr schlief er vollkommen ruhig. Um 4 Uhr trat ein schwerer Erstickungsanfall auf. Nur die während beinahe einer Stunde fortgesetzte künstliche Respiration vermochte das Leben zu erhalten.

6. November, Morgens. Ruhiger Schlaf von 5 bis 6 Uhr Morgens. Von 7 Uhr an folgten sich mehrere nur mässig heftige Erstickungsanfälle, welche durch die künstliche Athmung sofort beseitigt wurden. Gegen die neuerdings sich einstellenden Collapserscheinungen wurden zwei subcutane Einspritzungen von je 0,5 Aether gemacht.

6. November, Nachmittags. Nachmittags 2 Uhr 30 Minuten erfolgt abermals ein sehr heftiger Erstickungsanfall, der in der früheren Weise beseitigt wird. Im Laufe des Nachmittags treten noch einige schwächere Erstickungsanfälle auf. Zwischen diesen Anfällen befindet sich Patient oft während mehreren Stunden verhältnissmässig wohl, nimmt Kraftbrühe mit Ei zu sich, trinkt reichlich Wasser, erkundigt sich nach Dingen in seiner Umgebung und beweist dabei vollkommene Klarheit des Sensoriums. Harn und Stuhl werden freiweillig abgesetzt. Der Harn verhält sich in der oben mitgetheilten Weise.

6. November, Nachmittags. Nachdem seit dem Abend des 5. November keine eigentlichen tetanischen Anfälle mehr aufgetreten waren, erfolgt jetzt um 3 Uhr 30 Minuten ein neuer, allerdings nur mässig heftiger tetanischer Anfall, mit unmittelbar hieran sich anschliessenden Erstickungserscheinungen, Stillstand des Zwerchfelles, hochgradige Cyanose, Verlust des Bewusstseins. Auch jetzt vermag dis künstliche Athmung unterstützt von mehreren rasch sich folgenden Aetherinjectionen die Lebensgefahr zu beseitigen.

Dieselbe Symptomenreihe wiederholt sich unter geringer Zunahme der Intensität der tetanischen Erscheinungen etwa $1^1/_2$ Stunden später.

Da es mit Rücksicht auf die Lähmungserscheinungen im Gebiete der Athmungsmusculatur nicht rathsam erscheint, den allerdings nur leichten Wiederbeginn der tetanischen Krämpfe von Neuem mit Coniinbromat zu bekämpfen, werden dem Patienten von 6 Uhr Abends an zwei- bis dreistündlich Gaben von 0,5 Chloralhydrat in Gummilösung gereicht.

6. November, Abends. Um diese Zeit ergiebt die in einer anfallsfreien Periode vorgenommene Untersuchung des Patienten das Bestehen einer ausgebreiteten Dämpfung vorn links, von der Clavicula nach abwärts in die Herzdämpfung übergehend. Ein zweiter,

noch grösserer Dämpfungsherd findet sich hinten links, dem unteren Lappen der linken Lunge entsprechend. Auch über dem unteren Lappen der rechten Lunge ist der Percussionsschall gedämpft, tympanitisch klingend. Ueber den Dämpfungsherden werden Bronchialathmen sowie feinblasige klingende Rasselgeräusche vernommen. Herzumfang und Töne normal, Milz etwas vergrössert. Abdomen leicht meteoristisch aufgetrieben. Temperatur 38,6° C. Puls 104. Respiration 32 bis 36 in der Minute. Nur von Zeit zu Zeit hustet der Kranke. Auswurf wird nicht zu Tage gefördert.

7. November, Morgens. Die Nacht war im Ganzen ruhig verlaufen. Da keine neuen tetanischen Anfälle aufgetreten waren, hatte Patient im Ganzen nur 1,5 Chloralhydrat erhalten. Um 2 Uhr Nachts war eines, jedoch rasch vorübergehenden Erstickungsanfalles wegen die Vornahme der künstlichen Athmung nöthig gewesen.

7. November, Morgens 9 Uhr. Die Temperatur beträgt 39,2°, die Athmung 36 in der Minute. Das Ergebniss der physikalischen Untersuchung der Thoraxorgane ist wie am 6. November Abends.

Von 9 Uhr Morgens bis 12 Uhr Mittags sind im Ganzen 11, jedoch nur sehr leichte Anfälle von Dyspnöe, ohne cyanotische Erscheinungen, erfolgt. Tetanische Anfälle sind nicht mehr eingetreten.

7. November, Abends. Gegen die Temperaturerhöhungen werden regelmässig erneuerte nasskalte Einwicklungen des Thorax angeordnet. Patient erhält reichlich lauwarme Getränke. Das subjective Befinden des Kranken ist entschieden besser als am Tage zuvor. Der Husten erfolgt selten und ohne Auswurf.

8. November, Mittags 1 Uhr. Die über beiden Lungen am 6. November Abends constatirten Dämpfungsherde haben sich ausgedehnt. Das Bronchialathmen ist keuchender. Ueber der ganzen hinteren Thoraxfläche

ist feuchtes, feinblasiges, klingendes Rasseln zu hören. Temperatur 38,6° C., Puls 120, Respiration 48 in der Minute. Das Ergebniss der Urinuntersuchung ist wie früher.

9. November, Morgens 6 Uhr. Temperatur 39,2° C., Puls 128, Respiration 48 bis 52 in der Minute.

9. November, Mittags 1 Uhr. Während der letzten 24 Stunden haben sich nur hie und da vereinzelte tetanische Zuckungen der Extremitätenmuskeln eingestellt. Dieselben finden überhaupt nicht mehr spontan, sondern nur noch reflectorisch bedingt statt, so bei Versuchen, sich aufzurichten, bei der ärztlichen Untersuchung der Thoraxorgane, beim raschen Schlucken der Getränke u. s. w.

Patient schläft viel und ruhig, giebt jedoch beim Erwachen sofort klare Antworten. Die Schluckbewegungen erfolgen regelmässig und ohne dass sich Patient dabei überschluckt hätte. Die Absetzung des Stuhlganges sowie des Harnes geschieht in normaler Weise.

10. November, Morgens 8 Uhr. Temperatur 39,4° C., Puls 128, Respiration 48 bis 52 in der Minute. Die Nacht vom 9. auf den 10. November ist sehr ruhig und ohne Auftreten von tetanischen oder Erstickungserscheinungen verlaufen. Patient hat kein Chloral erhalten. Es besteht verhältnissmässig wenig Husten.

10. November, Morgens 9 Uhr. Gegen 9 Uhr trinkt Patient noch mit Leichtigkeit und ohne jede Beschwerde eine Tasse Milch. Um 9 Uhr tritt plötzlich heftige Cyanose, leichtes convulsives Zucken der Gesichts- und Extremitätenmuskeln auf und erfolgt sofort der Tod.

Sectionsbefund. Die am 11. November, Mittags 12 Uhr, im Jenner'schen Kinderspitale vorgenommene Section ergab: Magerer, sonst kräftig entwickelter Körper. Der rechte Zeigefinger zeigt eine grösstentheils geheilte, durch den Nagel und die Weichtheile der I. Phalanx laufende Risswunde. Die Gelenkverbindung zwischen

dem ersten und zweiten Fingergliede ist abnorm beweglich. Der betreffende Zeigefinger wird exarticulirt. Vom frei präparirten Nerven werden kleine Stückchen auf Mäuse und Meerschweinchen durch subcutane Einnähung übertragen, sowie Culturen auf Gelatine, erstarrtem Blutserum und Fleischinfuspepton-Agar angelegt. [1])

Der Schädel wird eröffnet. Das Schädeldach ist dünn. Es finden sich von früherer rhachitischer Erkrankung herrührende Verdickungen der Occipitalschuppe, sowie der Scheitel- und Stirnbeinhöcker.

Die Hirnhäute sind stark venös injicirt, im Uebrigen auffallend trocken. Auch das Venennetz der Hirnoberfläche ist strotzend gefüllt. An der Hirnbasis sind keine pathologischen Veränderungen zu bemerken. In den Seitenkammern des Grosshirns findet sich nur sehr wenig trübe Flüssigkeit. Die weisse Substanz ist von zahlreichen kleinen punktförmigen Blutaustritten durchsetzt. Die Plexus chorioidei sind stark mit Blut gefüllt. Die ganze Hirnmasse erscheint fest und derb. Auch auf der Durchschnittsfläche des Kleinhirns finden sich zahlreiche hirsekorngrosse Blutaustritte.

Eröffnung der Brust: Zwischen dem visceralen und costalen Blatte des linken Pleurasackes finden sich ausgedehnte feine Adhäsionen, im Gewebe des costalen Blattes zahlreiche punktförmige Blutaustritte. Weit spärlicher werden dieselben in der rechten Pleura costalis angetroffen. Zwischen den beiden Pleurablättern bestehen hier keine Adhäsionen

Im oberen und unteren Lappen der linken, sowie im unteren Lappen der rechten Lunge finden sich mehrere ausgedehnte pneumonische Infiltrationsherde. Dieselben erscheinen auf der Durchschnittsfläche braunroth. Das Gewebe ist hier derb, nur an einzelnen centralgelegenen

---

[1]) Diese allerdings erst in einem sehr späten Stadium des Wundverlaufes angelegten Culturen ergaben kein positives Resultat.

Stellen brüchig, dem Fingereindruck nachgebend. Bei Druck lässt sich feinschaumige, blutig-eitrige Flüssigkeit aus den feinsten Verzweigungen des Alveolarlumens herauspressen. In einzelnen der feinsten Bronchiolen werden zweifellose Nahrungsreste nachgewiesen. (Schluckpneumonie.) Ausserdem sind zahlreiche atelektatische Herde an den Randpartien beider Lungen, namentlich der oberen Lungenlappen, vorhanden.

Die Bronchialschleimhaut ist in ihrer ganzen Ausdehnung hoch geröthet und mit schaumiger, blutig-eitriger Flüssigkeit bedeckt.

Herz. Im Pericardium, namentlich dem visceralen Blatte desselben, sind zahlreiche punktförmige Blutaustritte nachzuweisen. Die Herzmusculatur ist normal entwickelt und auf dem Durchschnitt normal rothbraun. Die Herzklappen sind auffallend zart, jedoch nicht krankhaft verändert.

Abdomen: Die Darmschlingen sind mässig mit Gas gefüllt; im Dickdarm finden sich einige feste Kothballen. Der seröse Ueberzug der Dünndarmschlingen ist stellenweise dendritisch injicirt. Die Mesenterialdrüsen sind nicht geschwellt.

Die Nieren erscheinen auf dem Durchschnitt dunkelbraunroth. Die Rindenschicht ist hochgradig hyperämisch.

Die Leber ist sehr blutreich, sonst nicht verändert.

Die Milz ist auffallend klein und derb, Länge 7,5, Breite 4,75 cm.

Auch im vorliegenden Fall, der sich als ausgesprochener traumatischer Tetanus bekundete, fand unter dem Einflusse des Coniinbromates eine wesentliche Abnahme der Häufigkeit, Dauer und Intensität der tetanischen Anfälle und schliesslich während 36 Stunden sogar eine vollständige Unterdrückung derselben statt.

Während in der erst mitgetheilten, als rheumatischer Tetanus bezeichneten Beobachtung die ersten Wirkungen des Coniinbromates sich neben der Sistirung der tetanischen Paroxysmen als lähmungsartige Schwäche der Extremitätenmuskeln, der beginnenden Lähmung der peripherischen Endigungen ihrer motorischen Nerven entsprechend, geltend machte, stellte sich dagegen in dem vorliegenden zweiten Falle (nach einer Coniingabe von 130 mg. in 48 Stunden), als frühzeitig auftretende toxische Wirkung des Coniinpräparates, die Lähmung jener der Athmung vorstehenden Muskeln, d. h. des Zwerchfelles und der Musculi intercostales, in erster Linie dar. Gerade das frühzeitige Auftreten dieses das Leben unmittelbar bedrohenden toxischen Coniineffectes zwang zur Unterbrechung der die Beseitigung der tetanischen Anfälle so rasch bewirkenden Coniinmedication. Die Coniineinwirkung zeigte sich in dieser Beziehung jedoch so mächtig, dass die nachmals, nach Unterbrechung der Coniindarreichung sich vorübergehend noch einstellenden tetanischen Anfälle mit Beziehung auf Dauer und Heftigkeit eigentlich bedeutungslos erschienen.

Die in Folge der toxischen Coniinwirkung, d. h. der beginnenden Lähmung jener den Athmungsfunctionen vorstehenden Muskelgebiete, sich einstellenden Erstickungskrämpfe konnten allerdings durch die sofort eingeleitete und mit grosser Ausdauer fortgesetzte künstliche Athmung mit vollständigem Erfolge beseitigt werden. Es bedarf jedoch mit Rücksicht hierauf die Coniinmedication beim Menschen jedenfalls der sorgfältigsten Ueberwachung und dürfte dieselbe, mit den sofort sich anschliessenden Massnahmen der künstlichen Athmung u. s. w., nur bei der Spitalbehandlung in der gewünschten Weise möglich sein.

Der Tod ist in diesem Falle von traumatischem Tetanus, wie durch das Sectionsergebniss sichergestellt wurde, durch die schon vor der Aufnahme des Patienten

in das Kinderspital, somit längst vor der Coniinbehandlung enstandene, sich allerdings während derselben fortwährend ausdehnende Pneumonie (Schluckpneumonie) veranlasst worden.

Da nun in dem ersten Falle von rheumatischem Tetanus die lähmende Einwirkung des Coniinbromates auf die Innervation der die Athmung besorgenden Muskelgebiete sich nur sehr spät und nur andeutungsweise (oberflächliche, rasche und unregelmässige Athemzüge) bemerkbar machte, in dem Falle von traumatischem Tetanus dagegen die Symptome der Respirationslähmung im Vordergrunde stehen, so schien eine experimentelle Prüfung dieser letzteren Symptomenreihe mit Rücksicht auf die Zeit ihres Eintrittes und die Intensität ihres Auftretens, sowie die Möglichkeit ihrer Bekämpfung (allfällige Modificationen in der Dosirung des Coniinpräparates) wünschenswerth. Es wurden deshalb die folgenden hierauf zielenden Untersuchungen im hiesigen Laboratorium für experimentelle Pharmakologie vorgenommen. Es schien dabei geboten, das zuweilen beobachtete Auftreten klonischer Muskelkrämpfe im Verlaufe der Coniindarreichung bezüglich ihrer Entstehungsursache, beziehungsweise der Möglichkeit des Vorliegens auch centraler Coniinwirkung, ebenfalls einer Untersuchung zu unterziehen. Die betreffenden Experimente wurden an Fröschen, Kaninchen, Hunden und Katzen ausgeführt. Sie scheiden sich in solche langsamer und schneller Vergiftung.

Wir lassen die betreffenden Protokolle in gedrängtem Auszuge folgen.

Experimenteller Abschnitt.

Versuche an Fröschen.

Langsame Vergiftung.

I. Versuch.

9. November 1886.

Injection von 0,001 Coniinum hydrobromatum pro dosi in die Nähe der Lymphherzen.

Männlicher Frosch. Mittelgross.

Ruhige Athmung abgewartet.

Morgens 9 Uhr 15 Min. Injection von 0,001.
Morgens 9 Uhr 25 Min. Injection von 0,001.
Morgens 9 Uhr 30 Min. Athmung etwas frequenter.
Morgens 9 Uhr 35 Min. Injection von 0,001.
Morgens 9 Uhr 45 Min. Injection von 0,001.
Morgens 9 Uhr 55 Min. Injection von 0,001. Athmung bedeutend schwächer, unregelmässig, aussetzend.
Morgens 10 Uhr 5 Min. Injection von 0,001.
Morgens 10 Uhr 15. Min. Injection von 0,001. Die Bewegungen der Extremitäten werden nur mühsam und schleppend ausgeführt. Athmung sehr oberflächlich.
Morgens 10 Uhr 25 Min. Injection von 0,001. Athmung noch oberflächlicher, unregelmässig, oft aussetzend.
Morgens 10 Uhr 30 Min. Wiederholte klonische Zuckungen in den Muskeln der hintern Extremitäten, besonders nach mechanischen Reizen.
Morgens 10 Uhr 35 Min. Die Extremitätenmuskeln sind vollständig gelähmt. Das Thier bleibt regungslos auf dem Rücken liegen.

Morgens 10 Uhr 38 Min. Noch stärkere klonische Muskelzuckungen in den Extremitäten bemerkbar. Athembewegung vollkommen sistirt. Herzschlag regelmässig und kräftig.

Morgens 11 Uhr 20 Min. Kurze klonische Krämpfe abwechselnd in allen Extremitätenmuskeln.

Mittags 12 Uhr 40 Min. Der Frosch hat sich inzwischen erholt und werden jetzt ziemlich frequente, jedoch unregelmässige Athemzüge wahrgenommen.

Mittags 2 Uhr 45. Min. Von Zeit zu Zeit treten noch klonische Krämpfe in den hintern Extremitäten auf.

Mittags 3 Uhr. Kräftige Athemzüge, begleitet von geordneten Bewegungen.

Mittags 4 Uhr. Keine Zuckungen mehr bemerkbar. Die Extremitäten werden frei bewegt. Athmung sehr langsam, aber regelmässig.

Tags darauf ist das Thier wieder ganz munter.

Résumé. Es erfolgte somit nach Injection von 0,002 Coniinbromat vermehrte Frequenz der Athmung. Die letztere wurde nach 0,005 schwächer, unregelmässig und aussetzend. Nach 0,008 erfolgte Athmungsstillstand, sowie nach vorübergehenden klonischen Zuckungen der Extremitätenmuskeln totale Lähmung derselben.

Zwei Stunden nach der letzten Injection begann sich das Thier wieder zu erholen. Sechs Stunden später war die Athmung wieder ruhig und regelmässig. Auch die Bewegungen der Extremitäten geschahen wieder in normaler Weise.

Langsame Vergiftung.

II. Versuch.

10. November 1886.

Injection von 0,001 Coniinum hydrobromatum pro dosi in die Nähe der Lymphherzen.

Männlicher Frosch. Mittelgross.

Ruhige Athmung abgewartet.

Nachmittags 2 Uhr 40 Min. Injection von 0,001.

Nachmittags 2 Uhr 50 Min. Injection von 0,001.

Nachmittags 2 Uhr 55 Min. Injection von 0,001.

Nachmittags 3 Uhr 5 Min. Injection von 0,001. Starke Verlangsamung der Athmung. Linkes Hinterbein nachgeschleppt.

Nachmittags 3 Uhr 20 Min. Injection von 0,001. Nur sehr spärliche und oberflächliche Athembewegungen. Frosch regungslos auf dem Bauche. Schleppt sich nach Einwirkung mechanischer Reize nur mühsam fort.

Nachmittags 3 Uhr 30 Min. Injection von 0,001. Keine Athembewegungen mehr sichtbar.

Nachmittags 3 Uhr 35 Min. Fibrilläre Zuckungen in den Muskeln, dann kurz dauernde klonische Krämpfe, besonders in den hinteren Extremitäten. Auf mechanische Reize geräth der ganze Körper in Zuckungen.

Nachmittags 3 Uhr 40 Min. Injection von 0,001. Keine Athembewegungen. Klonische Krämpfe. Thier regungslos. Extremitäten vollständig gelähmt.

Nachmittags 3 Uhr 50 Min. Injection von 0,001. Herzschlag regelmässig 36 bis 40 Contractionen in der Minute.

Nachmittags 4 Uhr. Injection von 0,001.

Nachmittags 4 Uhr 10 Min. Injection von 0,001. Die klonischen Krämpfe werden schwächer, treten nur nach mechanischen Reizungen auf und localisiren sich in der gereizten Extremität.

Nachmittags 4 Uhr 15 Min. Injection von 0,001. Auch auf die Anwendung sehr starker mechanischer Reize der verschiedensten Art erfolgen keine Krämpfe mehr.

Nachmittags 4 Uhr 20 Min. Injection von 0,001. Thier reactionslos. Herz herausgeschnitten, schlägt noch.

Résumé. Beginnende Athmungslähmung erfolgte bei diesem Versuche schon nach 0,004 Coniinbromat. Nach 0,006 stellte sich Athmungsstillstand ein. Dem letzteren folgten sofort fibrilläre Zuckungen und klonische Krämpfe der Extremitätenmuskeln. Vollständige Lähmung derselben trat bei 0,007 Coniinbromat ein. Bei fortschreitender Vergiftung wurden die klonischen Krämpfe allmälig schwächer und seltener. Sie erfolgten nur noch nach mechanischen Reizen. Nach 12 Milligrammen vermochten auch sehr starke Reize keine Krämpfe mehr auszulösen.

Langsame Vergiftung.

III. Versuch.

11. November 1886.

Injection von 0,001 Coniinum hydrobromatum pro dosi in die Nähe der Lymphherzen.

Kräftiger, männlicher Frosch.

Ruhige Athmung abgewartet.

Morgens 10 Uhr 40 Min. Injection von 0,001.

Morgens 10 Uhr 55 Min. Injection von 0,001. Athmung beschleunigt.

Morgens 11 Uhr 10 Min. Injection von 0,001. Athmung verlangsamt, unregelmässig.

Morgens 11 Uhr 25 Min. Injection von 0,001.

Morgens 11 Uhr 40 Min. Injection von 0,001. Athmung oberflächlich. Beginnende Lähmung der Extremitätenmuskeln.

Morgens 11 Uhr 47 Min. Bei Berührung fibrilläre Muskelzuckungen und klonische Krämpfe in der angefassten Extremität.

Morgens 11 Uhr 55 Min. Injection von 0,001. Stillstand der Athmung. Vollständige Lähmung der Extremitäten. Zeitweise blitzähnliche fibrilläre Muskelzuckungen.

Mittags 12 Uhr 05 Min. Klonische Krämpfe im ganzen Körper.

Mittags 12 Uhr 10 Min. Injection von 0,001.

Mittags 12 Uhr 20 Min. Injection von 0,001.

Mittags 1 Uhr 30 Min. Injection von 0,001. Krämpfe nur noch durch stärkere Reize auszulösen.

Mittags 2 Uhr 15 Min. Injection von 0,001. Keine Reaction mehr. Frosch getödtet.

Résumé. Bei diesem Versuch erfolgte der Athmungsstillstand nach der Einwirkung von 0,006 Coniinbromat. Die schon früher erwähnten klonischen Muskelkrämpfe stellten sich auch hier erst nach Beginn der Lähmung der Athmungsfunction ein, und steigerten sich vorübergehend im weiteren Verlaufe derselben.

Rasche Vergiftung.

IV. Versuch.

13. November 1886.

Einspritzung von 0,005 Coniinum hydrobromatum pro dosi in die Nähe der Lymphherzen.

Weiblicher Frosch, mittlerer Grösse.

Ruhige Athmung abgewartet.

Morgens 11 Uhr 10 Min. Injection von 0,005. Verlangsamung der Athmung.

Morgens 11 Uhr 20 Min. Injection von 0,005. Athmung sehr unregelmässig, aussetzend. Beginnende Lähmung der Extremitätenmuskeln.

Morgens 11 Uhr 30 Min. Injection von 0,005. Keine Athembewegungen mehr sichtbar. Herzschlag langsam und regelmässig.

Morgens 11 Uhr 40 Min. Injection von 0,005.

Morgens 11 Uhr 45 Min. Injection von 0,005. Athmung vollkommen sistirt.

Morgens 11 Uhr 50 Min. Injection von 0,005.

Morgens 11 Uhr 55 Min. Injection von 0,005. Totale Lähmung der Extremitäten-Muskeln. Frosch reactionslos, erholt sich nicht mehr.

Résumé. Bei dieser raschen Vergiftung erfolgte somit Athmungsstillstand nach Injection von 15 mg. innerhalb 20 Min., und zwar ohne Krämpfe. Es trat vollständige Lähmung der Extremitäten-Muskeln nach Injection von 35 mg. Coniinbromat innerhalb 45 Minuten ein, und erholte sich der Frosch nicht mehr.

Rasche Vergiftung.

V. Versuch.

13. November 1886.

Injection von 0,01 Coniinum hydrobromatum pro dosi in die Nähe der Lymphherzen.

Kräftiger, männlicher Frosch.

Ruhige Athmung abgewartet.

Nachmittags 3 Uhr 15 Min. Injection von 0,01.

Nachmittags 3 Uhr 25 Min. Athmung beschleunigt und angestrengt.

Nachmittags 3 Uhr 30 Min. Injection von 0,01. Athmung sehr oberflächlich, unregelmässig, aussetzend.

Nachmittags 3 Uhr 40 Min. Beginnende Lähmung der Extremitäten. Klonische Krämpfe, jedoch nur nach mechanischen Reizen (Kneifen der Zehen u. s. w.).

Nachmittags 3 Uhr 50 Min. Vollständige Lähmung der Extremitäten.

Nachmittags 4 Uhr. Totaler Athmungsstillstand. Frosch reactionslos. Ende des Versuches.

Herz blosgelegt. Es finden noch 8 bis 10 regelmässige Ventrikelcontractionen in der Minute statt.

Résumé. Der vollkommene Athmungsstillstand erfolgte hier nach der Injection von 20 mg. innerhalb 45 Min. Klonische Muskelkrämpfe waren auch hier erst im weiteren Verlauf der Athmungslähmung, und zwar nur durch mechanische Reizung der Extremität, auszulösen.

Rasche Vergiftung.

VI. Versuch.

16. November 1886.

Einmalige Injection von 0,015 Coniinum hydrobromatum in die Nähe der Lymphherzen.

Kräftiger, weiblicher Frosch.

Ruhige Athmung abgewartet.

Nachmittags 4 Uhr 35 Min. Injection von 0,015.

Nachmittags 4 Uhr 40 Min. Athmung oberflächlich. Beginnende Lähmung der Extremitäten.

Nachmittags 4 Uhr 50 Min. Totaler Athmungsstillstand und vollständige Lähmung der Extremitäten. Frosch vollkommen unbeweglich. Keine Art von Reizung vermag eine Reaction auszulösen.

Das Thier wird in feuchter Kammer aufbewahrt. Bis zum dritten Tage hat sich dasselbe gänzlich erholt und reagirt wieder in normaler Weise.

Résumé. 0,015 Coniinbromat hatten hier innerhalb 15 Min. totale Lähmung der Extremitäten, sowie Athmungsstillstand, und zwar ohne das Auftreten von klonischen Krämpfen, herbeigeführt.

Versuche an Kaninchen.

Langsame Vergiftung.

VII. Versuch.

18. November 1886.

Injection von 0,01 Coniinum hydrobromatum pro dosi in die Bauchwandung.

Kleines gelbgraues Kaninchen. Gewicht: 900 gr.

Ruhige Athmung abgewartet.

Morgens 10 Uhr. Injection von 0,01.

Morgens 10 Uhr 05 Min. Athmung tief und regelmässig.

Morgens 10 Uhr 10 Min. Injection von 0,01. Wenige Minuten später ist die Athmung beschleunigt und etwas oberflächlich.

Morgens 10 Uhr 20 Min. Injection von 0,01. Sehr frequente, oberflächliche Athmung.

Morgens 10 Uhr 30 Min. Injection von 0,01. Plötzliche Verlangsamung der Athmung (höchstens 12 bis 18 unregelmässige Athemzüge in der Minute).

Morgens 10 Uhr 35 Min. Das Thier fängt an zu zittern. Beginn der Lähmung der Extremitäten.

Morgens 10 Uhr 38 Min. Athmung noch mehr verlangsamt. Kurze, spontan auftretende klonische Muskelkrämpfe und fibrilläre Zuckungen über den ganzen Körper verbreitet.

Morgens 10 Uhr 45 Min. Vollständige Lähmung der Extremitäten. Die Glieder sind schlaff, das Thier fällt auf die Seite. Noch heftigere klonische Zuckungen besonders in der Musculatur von Hals, Kopf und Vorderläufen.

Morgens 10 Uhr 50 Min. Athmung ganz oberflächlich, kaum wahrzunehmen.

Morgens 10 Uhr 55 Min. Keine Athembewegung mehr sichtbar. Zwei oder drei kurze klonische Krampfanfälle mit sofort nachfolgendem Tod des Thieres. Herz blosgelegt. Stillstand in Diastole.

Résumé. 0,02 Coniinbromat leiteten hier innerhalb 10 Min. die Lähmung der Athmung ein, auf 0,04 erfolgte vollständiger Athmungsstillstand. Gleichen Schritt hielt hiermit die Lähmung der Extremitäten. Klonische Muskelkrämpfe wurden auch bei diesem Versuche erst nach Eintritt der Störungen der Athmungsfunctionen beobachtet. Die Heftigkeit und allgemeine Ausbreitung der Krampfanfälle legt hier jedoch die Annahme einer selbstständigen Entstehung derselben durch Einwirkung des Coniins auf die Nervencentren nahe.

Langsame Vergiftung.

VIII. Versuch.

18. November 1886.

Grosses gelbes Kaninchen. Gewicht: 1700 gr.

Ruhige Athmung abgewartet.

Nachmittags 2 Uhr 10 Min. Injection von 0,01 Coniinbromat.

Nachmittags 2 Uhr 20 Min. Injection von 0,01. Noch keine Veränderung bemerkbar.

Nachmittags 2 Uhr 35 Min. Injection von 0,01. Athmung lebhafter, regelmässig. Herzschlag kräftig.

Nachmittags 2 Uhr 45 Min. Injection von 0,01.

Nachmittags 2 Uhr 55 Min. Injection von 0,01. Zunahme der Athmungsfrequenz.

Nachmittags 3 Uhr 05 Min. Injection von 0,01. Athmung unregelmässig. Leichte Dyspnöe.

Nachmittags 3 Uhr 15 Min. Injection von 0,01. Athmung ganz oberflächlich.

Nachmittags 3 Uhr 25 Min. Injection von 0,01. Sofort nach der Injection beginnende Lähmung der Extremitäten. Athmung jetzt sehr angestrengt, verlangsamt und unregelmässig, zeitweise aussetzend. Starkes Erzittern des ganzen Körpers. Blitzähnliche fibrilläre Zuckungen namentlich der Extremitätenmuskeln.

Nachmittags 3 Uhr 30 Min. Heftige, circa $^1/_2$ Minute dauernde klonische Muskelkrämpfe über den ganzen Körper verbreitet.

Nachmittags 3 Uhr 32 Min. Vollständige Lähmung der Extremitätenmuskeln.

Nachmittags 3 Uhr 35 Min. Aufhören der Respiration. Die allgemeinen klonischen Krämpfe dauern fort und nehmen eher an Intensität zu.

Nachmittags 3 Uhr 37 Min. Nach einigen kurzen schnappenden Athembewegungen und erneuertem Ausbruch der Krampfanfälle fällt das Thier auf die Seite und erfolgt plötzlich der Tod. Herz blosgelegt, Stillstand in Diastole.

Résumé. Die ersten deutlichen Respirationsstörungen erfolgten hier nach einer Gesammtdosis von 0,05 des Coniinbromates, nach Verlauf von 45 Min., die vollständige Lähmung der Extremitäten- und Athmungsmusculatur nach 0,08 Coniinbromat, innerhalb 85 Min. Die allgemeinen klonischen Muskelkrämpfe stellten sich bei dieser langsamen Vergiftung sehr deutlich erst bei Zunahme der dyspnoëtischen Erscheinungen ein.

Langsame Vergiftung.

IX. Versuch.

23. November 1886.

Graues Kaninchen. Gewicht: 1200 gr.

Ruhige Athmung abgewartet.

Morgens 9 Uhr 10 Min. Injection von 0,01 Coniinbromat.

Morgens 9 Uhr 25 Min. Injection von 0,01. Befinden unverändert.

Morgens 9 Uhr 40 Min. Injection von 0,01. Athmung etwas frequent, doch regelmässig.

Morgens 9 Uhr 55 Min. Injection von 0,01.

Morgens 10 Uhr 10 Min. Injection von 0,01. Heftiges Zittern, Athmung oberflächlich.

Morgens 10 Uhr 20 Min. Verlangsamung der Athmung. Beginnende Lähmung der Extremitäten.

Morgens 10 Uhr 30 Min. Vollständige Lähmung der hintern Extremitäten. Athmung ganz oberflächlich, zeitweise unregelmässig und aussetzend.

Morgens 10 Uhr 40 Min. Das Thier fällt auf die Seite und macht vergebliche Versuche, sich aufzurichten.

Morgens 10 Uhr 50 Min. Kurze fibrilläre Zuckungen in den Rumpfmuskeln.

Morgens 11 Uhr. Das Thier erholt sich allmälig wieder. Die Glieder verlieren ihre Schlaffheit.

Morgens 11 Uhr 10 Min. Das Thier richtet sich auf und bewegt sich ziemlich sicher vorwärts. Die Athmung ist wieder tiefer und regelmässiger.

Morgens 11 Uhr 20 Min. Die Lähmung der Extremitäten ist vollständig geschwunden. Das Thier erscheint noch etwas matt, jedoch im Uebrigen wieder hergestellt.

Résumé. Hervorzuheben ist bei diesem Versuche das verhältnissmässig rasche Verschwinden der durch die auf eine Stunde vertheilte Coniindarreichung von

0,06 hervorgerufenen Lähmungserscheinungen (namentlich der bereits hochgradigen Athmungslähmung), nach Unterbrechung der Coniinvergiftung. Im Ferneren ist das Fehlen der allgemeinen klonischen Muskelkrämpfe zu betonen.

Eine Reihe in ähnlicher Weise vorgenommener Vergiftungen von Kaninchen mit Coniinbromat, welche Versuche zum Theil auf einen noch längeren, vier bis fünf Stunden betragenden Zeitraum sich erstreckten, ergaben als übereinstimmendes Resultat das ziemlich gleichzeitige Auftreten der Lähmungserscheinungen im Gebiete der Extremitäten und Athmungsmusculatur, sowie das Erscheinen der allgemeinen klonischen Muskelkrämpfe erst nach Eintreten der Respirationsstörungen resp. der Lähmung der Athmungsmusculatur. Erzittern des Körpers, sowie fibrilläre Zuckungen der Extremitätenmuskeln wurde dagegen häufig schon im Beginne der Coniinwirkung, somit nicht als Folgeerscheinung der Athmungshemmung wahrgenommen.

Rasche Vergiftung.

X. Versuch.

24. November 1886.

Mittelgrosses gelbes Kaninchen. Gewicht: 1380 gr.

Ruhige Athmung abgewartet.

Morgens 10 Uhr. Injection von 0,04 Coniinbromat in die Bauchhaut.

Morgens 10 Uhr 10 Min. Leichte Beschleunigung der Athmung.

Injection von 0,04.

Morgens 10 Uhr 18 Min. Starkes Erzittern des Körpers. Beginnende Lähmung der Extremitäten. Einige Minuten später Verlangsamung der Athmung.

Morgens 10 Uhr 23 Min. Angestrengte Athmung. Heftige klonische Muskelkrämpfe, besonders am Kopf und den Extremitäten ausgesprochen.

Morgens 10 Uhr 25 Min. Vollständige Lähmung der Extremitätenmusculatur.

Morgens 10 Uhr 28 Min. Hochgradige Dyspnöe. Wiederholte, starke, klonische Krampfanfälle.

Morgens 10 Uhr 30 Min. Totaler Athmungsstillstand. Fibrilläre Zuckungen der Muskeln wechseln mit klonischen Krämpfen derselben bis zu dem um 10 Uhr 35 Minuten erfolgenden Tode des Thieres ab. Herz blossgelegt. Stillstand in Diastole.

Rasche Vergiftung.

XI. Versuch.

24. November 1886.

Graues Kaninchen. Gewicht: 1750 gr.

Ruhige Athmung abgewartet.

Nachmittags 2 Uhr 25 Min. Injection von 0,04 Coniinbromat in die Bauchwandung.

Nachmittags 2 Uhr 30 Min. Athmung noch vollkommen regelmässig.

Injection von 0,04.

Nachmittags 2 Uhr 33 Min. Hinterläufe etwas nachgeschleppt.

Nachmittags 2 Uhr 35 Min. Athmung oberflächlich. Starkes blitzähnliches Erzittern der Extremitätenmuskeln.

Nachmittags 2 Uhr 37 Min. Lähmung der Extremitäten rasch fortschreitend.

Nachmittags 2 Uhr 40 Min. Sehr unregelmässige und oberflächliche Athmung. Fibrilläre Zuckungen und klonische Krämpfe in den Rumpf- und Extremitätenmuskeln.

Nachmittags 2 Uhr 45 Min. Vollständige Lähmung der Extremitäten. Das Thier sinkt auf die Seite und macht wiederholte, ganz kurze, schnappende Athembewegungen.

Nachmittags 2 Uhr 47 Min. Athmungsstillstand unter starken, über den ganzen Körper verbreiteten klonischen Muskelkrämpfen. Dieselben dauern mit kurzen Unterbrechungen bis zu dem um 2 Uhr 50 Min. erfolgenden Tode des Thieres an.

Herz blosgelegt. Stillstand in Diastole.

Résumé. Bei diesen beiden, eben mitgetheilten Versuchen rascher Coniinbromat-Vergiftung stellten sich die allgemeinen klonischen Muskelkrämpfe sehr deutlich erst im weiteren Verlaufe der durch 0,08 des Präparates hervorgerufenen Athmungslähmung ein und erschienen somit durch dieselben bedingt. Wie bei den früheren Versuchen trat der Tod als unmittelbare Folge der Athmungslähmung ein.

Versuche an Hunden.

Langsame Vergiftung.

XII. Versuch.

27. November 1886.

Kleiner Hund. Gewicht: 3870 gr.

Ruhige Athmung abgewartet.

Morgens 9 Uhr 25 Min. Injection von 0,01 Coniinbromat in die Rückenhaut.

Morgens 9 Uhr 40 Min. Injection von 0,01.

Morgens 9 Uhr 55 Min. Injection von 0,01.

Morgens 10 Uhr 5 Min. Injection von 0,01. Athmung noch ruhig und regelmässig.

Morgens 10 Uhr 20 Min. Injection von 0,01.

Morgens 10 Uhr 35 Min. Injection von 0,01.

Morgens 10 Uhr 55 Min. Injection von 0,01. Athmung etwas oberflächlich und beschleunigt.

Morgens 11 Uhr 30 Min. Injection von 0,01. Einige Minuten später wird das Thier unruhig, bewegt seine Beine in zappelden Bewegungen, vermag jedoch noch sich sicher fortzubewegen. Morgens 11 Uhr 50 Min. Injection von 0,001. Starkes Erzittern des Körpers. Fällt um und schleppt sich jetzt nur mühsam auf dem Bauche weiter. Zieht dabei die ausgestreckten Extremitäten dicht an den Bauch. Starke Vermehrung der Speichelsecretion. Es wird reichlich Urin entleert.

Morgens 11 Uhr 55 Min. Athmung plötzlich sehr oberflächlich und wiederholt äusserst mühsam. Leichte klonische Krämpfe abwechselnd mit fibrillären Zuckungen, besonders an den Muskeln der Extremitäten bemerkbar.

Mittags 12 Uhr 5 Minuten. Ganz oberflächliche und unvollständige Athmung. Das Thier liegt unbeweglich auf der Seite. Aus dem Munde fliesst sehr reichlich schaumiger Speichel. Die Pupillen sind bedeutend erweitert. An der Brustwand werden die etwas beschleunigten Herzcontractionen noch sehr deutlich und scharf accentuirt gefühlt.

Mittags 12 Uhr 40 Min. Die fibrillären Zuckungen erfolgen in rascher, zuweilen blitzähnlicher Weise. Hochgradige Dyspnöe.

Die Injectionen werden ausgesetzt. Das fortwährend erzitternde Thier wird in warme Tücher eingehüllt.

Mittags 1 Uhr 10 Min. Dasselbe hat sich 30 Minuten später wesentlich erholt. Die Athmung erfolgt wieder regelmässiger und tiefer. Die Speichelsecretion hat sich deutlich vermindert. Die Pupillen sind noch immer erweitert.

Mittags 2 Uhr 30 Min. Das Thier läuft wieder umher und lässt mit Ausnahme grosser Mattigkeit keine Vergiftungserscheinungen mehr wahrnehmen. Auffallend ist seine grosse Reizbarkeit, sowie sein Hang zum Beissen selbst bei blosser Annäherung.

— —

Rasche Vergiftung.

Zur Entscheidung der Frage, ob Cumulativwirkung oder Gewöhnung an das Präparat erfolgt.

XIII. Versuch.

11. Dezember 1886.

Kräftiger, kleiner Hund.

Ruhige Athmung abgewartet.

Morgens 9 Uhr. Injection von 0,05 Coniinbromat.

Morgens 9 Uhr 30 Min. Athmung regelmässig und tief. Injection von 0,02.

Morgens 10 Uhr. Injection von 0,01. Heftiges Erzittern des Körpers. Das Thier fällt auf die Kniee, legt sich und macht vergebliche Versuche, sich aufzurichten.

Morgens 10 Uhr 10 Min. Beginnende Lähmung der Hinterbeine. Athmung noch regelmässig und ruhig.

Morgens 10 Uhr 20 Min. Athmung oberflächlich. Kurze klonische Krämpfe und andauernde fibrilläre Zuckungen in sämmtlichen Muskeln.

Morgens 10 Uhr 35 Min. Athmung plötzlich angestrengt und rasch. Klonische Zuckungen im ganzen Körper.

Morgens 10 Uhr 40 Min. Starke Dyspnöe, sehr starke klonische Muskelkrämpfe. Injectionen ausgesetzt.

Morgens 11 Uhr 40 Min. Die fibrillären Zuckungen werden seltener. Klonische Krämpfe treten nicht mehr auf. Athmung wieder regelmässiger und tiefer.

Morgens 11 Uhr 55 Min. Aufgerichtet kann der Hund wieder ein Paar Schritte gehen, dann fällt er vorübergehend wieder auf die Seite.

Um 3 Uhr Nachmittags hat sich das Thier wieder vollständig erholt.

Fortsetzung des Versuches.

11. Dezember 1886.

Zweite Injectionsreihe. Nach vollständiger Erholung des Thieres.

Nachmittags 4 Uhr. Athmung ruhig und tief.

Injection von 0,05 Coniinbromat.

Nachmittags 4 Uhr 30 Min. Athmung noch immer regelmässig.

Injection von 0,02.

Nachmittags 5 Uhr. Injection von 0,01. Umfallen des Thieres sofort nach der Injection. Erzittern des ganzen Körpers.

Athmung etwas frequenter.

Nachmittags 5 Uhr 10 Min. Das Thier liegt ruhig unbeweglich auf der Seite und macht nur hie und da vergebliche Versuche, sich aufzurichten. Injectionen ausgesetzt.

Nachmittags 5 Uhr 20 Min. Fibrilläre Zuckungen im ganzen Körper.

Nachmittags 5 Uhr 25 Min. Athmung etwas verlangsamt, oberflächlicher. Kurze klonische Muskelkrämpfe, am stärksten in den hinteren Extremitäten. Grosse Unruhe.

Nachmittags 5 Uhr 40 Min. Athmung ganz oberflächlich. Die klonischen Zuckungen dauern fort.

Nachmittags 5 Uhr 55 Min. Athmung etwas tiefer. Die klonischen Krämpfe nehmen an Intensität ab.

Nachmittags 6 Uhr. Athmung regelmässig, tief. Der Hund erholt sich sichtlich, doch kann derselbe noch immer nicht stehen.

Abends 8 Uhr. Hat sich scheinbar vollständig erholt und geht herum.

Abends 10 Uhr. Plötzlicher Wiedereintritt von Athemnoth und Lähmungserscheinungen in den Extremitäten ohne neue Injection. Nach zwei Stunden ist der Hund wieder wohl und bleibt von jetzt an gesund.

Zwei weitere, in gleicher Weise vorgenomme Versuche mit 0,09 Coniinbromat am Hunde ergaben vollständig übereinstimmende Resultate.

Wie bei den früheren Versuchen an Kaninchen, so ergibt sich auch hier am Hunde dieselbe Reihenfolge von Lähmungserscheinungen.

Je bei der zweiten Injectionsreihe der Versuche über Cumulativwirkung des Coniinbromates waren, bei gleichbleibender Dosirung von 0,08 und 0,09 bei den letzten zwei Versuchen, die Intoxicationserscheinungen im Allgemeinen wesentlich schwächer wie bei der ersten Injectionsreihe. Es würde diess für eine Gewöhnung des Individuums an die Wirkungen des Präparates sprechen. Selbstverständlich sind nach dieser Richtung noch eingehendere Untersuchungen vorzunehmen. Hervorzuheben ist die rasche Erholung des Thieres, beziehungsweise der Wiedereintritt der normalen Athmungsfunctionen trotz der grösseren toxischen Gaben von 0,08 und 0,09 des Präparates, sowie der Wiedereintritt von Athmungsbehinderung nach bereits erfolgter Ausgleichung derselben und zwar ohne neue Einwirkung des Medicamentes (siehe Fortsetzung des Versuches XIII).

Versuche an Katzen.

XIV. Versuch.

15. Januar 1887.

Kräftiger, junger Kater· Gewicht: 1850 gr.

Morgens 8½ Uhr. Aufgebunden. Trachetomie.

Morgens 8 Uhr 40 Minuten. Injection von 0,03 Coniinum hydrobromatum.

Morgens 8 Uhr 50 Minuten. Leichte fibrilläre Zuckungen der Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten.

Morgens 8 Uhr 55 Min. Injection von 0,02.

Morgens 9 Uhr. Dyspnöe. Unregelmässige, bald tiefe, bald ganz oberflächliche Athemzüge. Künstliche Athmung eingeleitet.

Morgens 9 Uhr 5 Min. Extremitäten erschlafft. Rasch fortschreitende Lähmung derselben. Die losgebundenen hinteren Extremitäten vermögen sich nicht mehr zu bewegen.

Morgens 9 Uhr 10 Min. Schüttelkrämpfe der gesammten Körpermusculatur während ½ bis 1 Minute. Hierauf liegt das Thier während 5 bis 10 Sekunden vollkommen unbeweglich. Dann erfolgt ein neuer, weit kürzerer Anfall klonischer Muskelkrämpfe. Hierauf wieder Unbeweglichkeit des Thieres. Das Herz schlägt noch stark, doch höchstens 8 bis 10 Mal in der Minute.

Morgens 9 Uhr 15 Minuten. Thier ganz losgebunden. Bleibt unbeweglich auf dem Rücken liegen. Künstliche Athmung unterbrochen. Sofort ganz kurzer, heftiger, allgemeiner, klonischer Muskelkrampf. Hierauf plötzlicher Stillstand des Herzens bei vollkommenem Stillstand der Athmung.

Herz blossgelegt. Starke Füllung des in Diastole stehen gebliebenen Herzens.

Mehrere andere, an Katzen und Kaninchen in ähnlicher Weise angestellte Versuche ergaben ganz gleiche Resultate.

Schlussbetrachtung.

Aus der Zusammenstellung der in der Literatur niedergelegten Beobachtungen, ferner aus den beiden im zweiten Theile dieser Arbeit mitgetheilten Fällen von Tetanus und ihrer Behandlung, sowie endlich aus unserer Reihe eigener experimenteller Untersuchungen ergiebt sich zunächst die Thatsache, dass das Coniin beziehungsweise hier das Coniinbromat, dem Curare analog, seine Wirkung auf die Endorgane der motorischen Nerven äussert. Diese Wirkung giebt sich als eine meist rasch fortschreitende Lähmung der Extremitätenmuskeln, sowie jener, der Athmungsfunction vorstehenden Musculatur, namentlich des Zwerchfells, zu erkennen. Kaltblüter bedürfen zur Erzielung dieses Effectes verhältnissmässig grösserer Dosen des Coniinbromates, als Warmblüter, beziehungsweise der Mensch. So treten diese Lähmungserscheinungen bei Fröschen erst nach einer Gesammtgabe von 0,008—0,04, bei Kaninchen von 0,04—0,08, beim Hunde von 0,08—0,09 und bei der Katze von 0,05, beim Menschen von 0,0475—0,130 des Coniinbromates ein.

Die Einleitung der künstlichen Athmung vermag bei Warmblütern die Gefahren der drohenden Athmungslähmung d. h. des Athmungsstillstandes noch bei einer Gabe des Medicamentes von 130 mg. (10 jähriger Knabe, Fall 2) zu überwinden.

Aus den Beobachtungen von *Schulz* und *Peiper*, sowie aus den Controluntersuchungen von *Demme* und *Luchsinger* ergiebt sich, dass das Coniinbromat und Chlorat in Folge seiner obengenannten pharmakologischen Wirkungsweise in entsprechender Gabe im Stande ist, tetanische Anfälle eines Theils nicht zum Ausbruche kommen zu lassen, anderen Theils schon bestehende tetanische Paroxysmen zu mildern oder selbst zu unterdrücken, d. h. die denselben zu Grunde liegende toxisch

(durch Strychnin, Brucin) bedingte Steigerung der Reflexerregbarkeit der grauen Substanz des Rückenmarkes aufzuheben, beziehungsweise abzuschwächen.

Der therapeutische Effect des Coniinbromates in den beiden hier mitgetheilten Fällen von Tetanus (rheumaticus und traumaticus) weist ein Gleiches ebenfalls für den Menschen nach.

So unzweifelhaft nun diese therapeutische Einwirkung des Coniinbromates auf die beim Warmblüter, beziehungsweise beim Menschen, auftretenden tetanischen Paroxysmen besteht, so gefahrbringend macht sich bei Letzterem die hierdurch bedingte Lähmung der Athmungsfunctionen geltend. Es dürfte mit Rücksicht hierauf die therapeutische Verwendung der Salzverbindungen des Coniins, zunächst des Coniinbromates, nur bei einer ganz gesicherten Ueberwachung der Coniinbehandlung (in Spitälern) räthlich und gestattet sein.

Es empfiehlt sich in dieser Beziehung mit der Darreichung der kleinst wirksamen Gaben von 0,005 bis 0,01 pro dosi bei Kindern zwischen dem 4. bis 10 Lebensjahr, von 0,01 bis 0,025 bei Erwachsenen, zunächst stündlich fortgesetzt zu beginnen und die Unterbrechung der Coniinmedication sofort nach den ersten Erscheinungen jener der Athmungslähmung vorhergehenden Respirationsstörungen, steigende Frequenz, Oberflächlichkeit, Unregelmässigkeit der Athemzüge, eintreten zu lassen. Die Vornahme der künstlichen Athmung (Fall 2) empfiehlt sich als zweckmässigste therapeutische Massnahme gegenüber den drohenden Erscheinungen beginnender Respirationslähmung.

Was nun das schon bei Anwendung des reinen Coniins, sowie bei den Vergiftungsversuchen an Thieren mit Coniinbromat beobachtete Auftreten allgemeiner klonischer Krämpfe im Verlaufe der Coniinwirkung anbetrifft, so bestätigte die Mehrzahl unserer experimentellen Untersuchungen (vgl. namentlich die Beobachtungen VIII,

IX, X, XI und XII) die Annahme von *Prevost, Binz, Schulz* und *Peiper,* dass diese Krampferscheinungen wesentlich als Folge der Respirationsstörungen, d. h. der beginnenden Athmungslähmung, zu betrachten sind, jedenfalls durch die letztere ausgelöst werden. Jedoch scheint mit Rücksicht auf Experiment XIV und die hiermit gleich lautende Untersuchungsreihe, welche das Auftreten allgemeiner klonischer Krämpfe beim Warmblüter trotz bestehender künstlicher Athmung, d. h. bei Ausschluss von Erstickungserscheinungen, nachweisen, sowie endlich mit Beziehung auf das schon vor Beginn der Respirationsstörungen bei der Mehrzahl unserer Thierexperimente fast regelmässig beobachtete fibrilläre Muskelzittern, die Annahme einer ebenfalls bestehenden toxischen Einwirkung des Coniinbromates auf die Nervencentren nicht von der Hand gewiesen werden zu dürfen.

Es würde dies mit den Angaben von *Hadenfeldt (Falck),* sowie den früheren Beobachtungen von *Lautenbach, Harnack* und *Meyer* und Anderen übereinstimmen. Prof. *Demme* ist zur Zeit noch damit beschäftigt, diese auch für die therapeutische Anwendung des Coniins wichtigen, noch streitigen Punkte durch eine fortgesetzte Reihe von Thierexperimenten zu prüfen.

Eine Cumulativwirkung des Coniinbromates liess sich bei unseren Versuchen (vgl. XIII) nicht wahrnehmen, eher dürfte sich eine allmälige Gewöhnung des Individuums an diesen Arzneikörper, somit die Nothwendigkeit einer allmäligen Steigerung der für die Erzielung des Coniineffectes nothwendigen Dosen eventuell im Verlaufe einer Coniinbehandlung ergeben.

Was nun schliesslich eine Vergleichung der Wirksamkeit und therapeutischen Verwendbarkeit des Coniinbromates gegenüber dem Curare und zwar mit Rücksicht auf die Behandlung des Tetanus beim Menschen anbetrifft, so dürfte dem Ersteren mit Rücksicht auf die Constanz des Präparates die dabei mögliche, sehr ge-

naue Dosirung sowie seine leichte Erhältlichkeit, weitere experimentelle Untersuchungen vorbehalten, ein entschiedener Vorzug vor dem Curare zuzuerkennen sein.

Zum Schlusse erlaube ich mir, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. *Demme,* für seine freundschaftliche Unterstützung und Leitung bei dieser Arbeit meinen innigsten Dank auszusprechen.

Bern, Februar 1887.

J. Henri Steinhäuslin.